Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 5. FEBRUAR 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 6**

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Über einige Probleme der Ernährungsphysiologie*)

von WILHELM STEPP

Zusammenfassung: Nach einem kurzen Hinweis auf die großartigen Fortschritte auf allen Gebieten der Medizin (der man auch die Lösung von Fragen zutraut, die dem Wesen der Heilkunde ganz ferne zu liegen scheinen, wie z. B. die Ernährung im Zustande der Schwerelosigkeit bei der Raumfahrt) spricht der Vortragende über das Problem der optimalen Ernährung. Während seines Aufenthalts im „Institute of Hygiene and Public health" in Baltimore bei *McCollum* ist diese Frage im Tierexperiment an Ratten sehr eingehend studiert worden. In diesen Versuchen zeigte sich wiederum die bekannte hohe Nährleistung der Milch. Zum Schluß wird noch einmal auf die Arbeiten von *Walter Koch* an Wista-Ratten verwiesen, die zeigten, daß eine Ernährung mit einem aus hochwertigen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln zusammengesetzten Futter einen weitgehenden Schutz bietet gegen Strahlenwirkungen (1000r, 250 kVolt).

Summary: After a short survey on the magnificent progresses in all fields of medicine (which is also credited with the solution of problems rather far afield from healing itself as for instance nutrition in gravityless periods during space navigation), the author discusses the problem of optimal nutrition. While he stayed with McCollum at the "Institute of Hygiene and Public Health" at Baltimore, this question was thoroughly investigated including experiments on rats. These experiments once again disclosed the already known high nutritive value of milk. Finally the author refers once more to Walter Koch's experiments on Wista-rats which showed that nutrition consisting of highly valued animal and vegetable food actually offers considerable protection against radiation (2000 r, 250 kvolt).

Résumé: Après avoir brièvement attiré l'attention sur les progrès spectaculaires acquis dans tous les domaines de la médecine (qui serait également capable de résoudre des problèmes n'ayant apparemment rien à voir avec l'essence de la médecine, comme par exemple l'alimentation dans l'état de suppression de la pesanteur lors de voyages spatiaux), l'auteur parle du problème de l'alimentation optimum. Pendant son séjour à l'« Institute of Hygiene and Public health » à Baltimore chez *McCollum*, ce problème a été étudié à fond dans l'expérimentation animale sur des rats. Ces expériences ont démontré à nouveau la haute capacité nutritive du lait. Pour terminer, l'auteur évoque encore les expériences faites par *Walter Koch* sur des rats dits Wistar et qui montrèrent qu'une alimentation moyennant une nourriture composée d'aliments polyvalents d'origine animale et végétale, offre une protection considérable contre les effets des radiations (1000r, 250 kvolts).

Wer in der Lage ist, die Entwicklung der Medizin über mehrere Jahrzehnte zu verfolgen und etwa versuchen wollte, den Zuwachs an Erkenntnis kurvenmäßig darzustellen (wie man dies z. B. tut, um das Wachstum eines Lebewesens zu veranschaulichen), der würde — sofern dies überhaupt möglich wäre — unzweifelhaft feststellen können, daß die Kurve, früher langsam gleichmäßig ansteigend, plötzlich steil in die Höhe strebt und immer steiler nach oben sich aufschwingt. Diese Entwicklung ist ganz sicher bestimmt durch die großartigen Fortschritte der gesamten Naturwissenschaften, der Biologie (einschließlich der Mikrobiologie), der Chemie, der Biochemie, der physikalischen Chemie und der Physik. Das meiste von dem, was hier gefunden wurde, hat auch irgendeine Beziehung zu den Lebensvorgängen und damit zum Menschen, zur Physiologie und Pathologie des Menschen. Ist es nicht eine Selbstverständlichkeit, daß die Medizin alle diese Beziehungen überprüfen, studieren und letzten Endes dem Dienste am kranken Menschen nutzbar machen wollte? Und daß sie darüber hinaus sich bereit fand, an der Lösung all der Fragen mitzuarbeiten, die immer wieder von den exakten Naturwissenschaften an sie gerichtet wurden, auch wenn es dabei gar nicht um Krankheitsprobleme geht.

Nehmen wir als Beispiel die Raumfahrt! Ohne die Hilfe der Medizin hätte dieses Problem, soweit dabei Lebewesen in Frage kommen, niemals in Angriff genommen werden können. Ein Zufall wollte es, daß ich davon sehr frühzeitig erfuhr. Vor 9 Jahren suchte mich der bekannte Luftfahrtphysiologe *Strughold*, der im Auftrage der amerikanischen Regierung in Texas den gewaltigen Komplex von Fragen der Luft- und Raumfahrt bearbeitet, bei einem Besuch in Europa hier in München auf, um mir Grüße eines amerikanischen Kollegen zu überbringen. Er sagte damals zu mir, in etwa 10 Jahren würde man vielleicht so weit sein, ein Versuchstier in den Weltraum hinaussenden zu können; und dann käme die Frage, wie man das Problem für den Menschen lösen könnte. *Strughold* sprach dann von den Schwierigkeiten, vor die uns die Aufhebung der Schwerkraft in großen Höhen stellen würde. Brauche ich dabei auf die Frage einzugehen, wie es dabei mit der Nahrungsaufnahme, mit Essen und Trinken für den Raumfahrtpiloten sein würde? Und man hätte sich zu überlegen, wie eine Nahrung zusammengestellt sein müßte, die der unge-

*) Nach einem Vortrag am 21. 10. 1959 vor der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt, der Gesellschaft für Ernährungsbiologie, München, und der Vereinigung der Fachärzte für innere Medizin Bayerns in München.

heuren Belastung des Körpers auch nur einigermaßen angepaßt wäre; sie müßte wahrhaft optimal sein! Man kann, glaube ich, wirklich mit Recht sagen, die Medizin dürfe stolz darauf sein, daß man ihr zutraut, sie könnte auch das unmöglich Erscheinende möglich machen.

Ein anderes Problem! Man zerbricht sich heute schon den Kopf darüber, auf welche Weise man die Nahrungserzeugung der Welt in einem solchen Maße steigern kann, daß im Jahre 2000 die um diesen Zeitpunkt vielleicht verdoppelte Zahl von Menschen auf der Erde ernährt werden kann. Auch hier wendet man sich wiederum vertrauensvoll an die Medizin um ihre Mitarbeit; sie soll dazu Vorschläge machen. Dabei darf nicht vergessen werden, daß heute noch ein erheblicher Teil der Menschen in weiten Teilen der Welt, besonders in Nordafrika und in Asien, sich im Zustand des Hungers befindet. Darüber hat uns seinerzeit der Deutschamerikaner *Zink* in einer unserer Sitzungen sehr eindrucksvoll berichtet.

Bisher hat in der Tat, wie Sie sehen, die Medizin in erstaunlichem Maße auf viele Fragen, die man an sie gerichtet hat, Antwort gefunden. Aber freilich, die großartige Entwicklung der Forschung war nur möglich durch weitgehende Spezialisierung; das gilt vor allem für die Wissenschaftler in den Vereinigten Staaten, die damit bewundernswerte Erfolge erzielt haben. Es versteht sich von selbst, daß diese Entwicklung auch ihre Kehrseite hat; ich kann jedoch darauf hier nicht näher eingehen.

Nun aber lassen Sie mich nach diesen allgemeinen Bemerkungen einige Ausführungen machen zu einem Problem, das im Mittelpunkt der Ernährungsphysiologie steht, zum Problem der **optimalen Ernährung.** Als ich im Jahre 1924 mit einem Stipendium der *Rockefeller*-Stiftung bei *E. V. McCollum* in Baltimore arbeitete, hatte man in seinem Institut, dem „Institute of Hygiene and Public Health", für die Aufzucht von Versuchsratten nach vielen Bemühungen eine Futterzusammenstellung gefunden, die vollkommen zu sein schien: Die Entwicklung der Tiere vollzog sich befriedigend, ihre Fruchtbarkeit ließ nichts zu wünschen übrig, Stallkrankheiten gab es keine, und die Tiere erreichten das für Ratten gültige Lebensalter. Man hätte also denken können, man sei hier zu einem etwa vollkommenen Futter gekommen.

Nun machte man folgenden Versuch: Ein Wurf von 8 jungen Ratten wurde nach Abschluß der Säugeperiode in zwei Gruppen zu je 4 geteilt; sie wurden in zwei nebeneinander stehenden Käfigen untergebracht. Beide Gruppen lebten also unter völlig gleichen Bedingungen; alle Tiere hatten unbeschränkten Zutritt zum Futter. Der einzige Unterschied in der Haltung der beiden Gruppen bestand darin, daß die eine Gruppe als Flüssigkeit statt Wasser Milch erhielt. Nach etwa 20—22 Monaten nahm man die Tiere aus den beiden Käfigen heraus und sagte einem Kind, es möge die schönsten Tiere heraussuchen. Und das Kind wies auf die Tiere, die die klarsten Augen hatten, das schönste und glatteste Fell zeigten und die größte Lebhaftigkeit aufwiesen. Es waren die Milchtiere.

Wenn man das Ergebnis dieses Versuches deuten will, muß man sich klarmachen, daß die Milchtiere, um ihren Flüssigkeitsbedarf zu decken, zur Aufnahme erheblicher Mengen Milch gezwungen waren, d. h. also, ein bedeutender Anteil ihrer Nahrung bestand aus Milch; denn der Wassergehalt des feingemahlenen trockenen Futters war unerheblich. Leider wurde es bei diesen Versuchen versäumt, festzustellen (ich glaube wenigstens, daß ich das richtig im Gedächtnis behalten habe), wieviel von dem Futter täglich verzehrt wurde. Das zu erfahren, wäre eine Kleinigkeit gewesen, man hätte das Futter nur täglich zurückwiegen müssen. Da diese Tiere niemals mehr Nahrung aufnehmen, als ihrem Bedarf entspricht, muß man wohl zu der Vorstellung gelangen, daß die Milchtiere sehr viel weniger Futter fraßen als die Tiere der Gruppe, die Wasser als Flüssigkeit bekamen. Die Versuche würden also, so scheint mir, wiederum auf die hohe Nährleistung der Milch hinweisen. So darf man also wohl sagen, daß das Grundfutter zur Aufzucht von Ratten, von dem man angenommen hatte, daß es vielleicht optimal sei, tatsächlich verbesserungsfähig war; es war vielleicht nur zu 80—90% optimal, und die Aufnahme von Milch hatte die Nährleistung des Futters erheblich verbessert: die natürlichen Alterungserscheinungen waren durch die Milch hinausgeschoben worden.

Unwillkürlich erinnert man sich in diesem Zusammenhang daran, daß Völker oder Bevölkerungsgruppen, die vorwiegend von Milch leben, besonders gesund und leistungsfähig sind. Das wird beispielsweise von Hirtenvölkern erzählt, die in den weiten Ebenen Arabiens und Ostasiens leben. *McCollum* weist in seinem bekannten Buch „The Newer Knowledge of Nutrition" ausdrücklich darauf hin.

Ich erinnere weiter daran, daß immer wieder behauptet worden ist und behauptet wird, daß in **Bulgarien** sehr viel mehr Menschen ein ungewöhnlich hohes Alter erreichen als anderswo. Dazu möchte ich folgendes berichten. Vor einigen Jahren bekam ich von einem Missionar, der über 30 Jahre in Bulgarien tätig gewesen war, das Manuskript zu einem Buch über die Hundertjährigen in diesem Lande zugesandt; er bat mich, es durchzusehen und zu beurteilen. Der Autor hatte unter den Leuten in Bulgarien, die ein Alter über hundert Jahre angaben, mit größter Sorgfalt eine Auswahl getroffen von Menschen, bei denen ein Alter zwischen 105 und 115 Jahren mit aller nur möglichen Sicherheit als verbürgt gelten durfte; aus seiner Betrachtung schieden alle diejenigen aus, bei denen keine absolute Sicherheit über ihr Alter bestand. Zu welchem Ergebnis kam nun der Autor? Alle seine Hundertjährigen stammten vom Lande und lebten dauernd auf dem Lande; kein einziger Städter war unter ihnen. Alle tranken Tag für Tag gewaltige Mengen von Milch, nicht etwa nur Joghurt; die Milch diente ihnen auch als Durstlöscher. Neben der Milch wurden große Mengen von Obst aller Art verzehrt. Ich habe dem Autor damals geraten, seine interessante Arbeit einem guten Verlag zu übergeben, habe aber dann nichts mehr von ihm gehört. Es ist doch wohl selbstverständlich, daß man auch hier wiederum in erster Linie an die hohen Qualitäten der Milch denkt, wenn man das hohe Alter dieser Menschen erklären will; ich möchte im Augenblick nichts Weiteres hierzu sagen.

Mit der Mehrzahl der maßgeblichen Forscher auf dem Gebiete der Ernährung bin ich darin einig, daß eine vollkommene Ernährung die beste und wichtigste Vorbedingung einer vollkommenen Gesundheit ist, und ich möchte hier an die Worte eines so ausgezeichneten Kenners des großen Gebietes, *Szent-Györgyis*, erinnern, daß vollkommene Gesundheit ein Zustand höchster Leistungsfähigkeit und höchster Widerstandskraft gegen alle auf den Organismus einwirkenden Schädlichkeiten ist, der einer Steigerung nicht mehr fähig ist. Im Zusammenhang hiermit möchte ich jetzt über Untersuchungen berichten, die einwandfrei zeigen, in welchem Maße eine sorgfältig ausgeklügelte Nahrung eine praktisch in 100% der Fälle tödliche Schädigung zu einem hohen Prozentsatz sozusagen aufzufangen, d. h. unwirksam zu machen vermag. Vor einem Jahre

habe ich in meinem Festvortrag zur 125-Jahr-Feier des Ärztlichen Vereins berichtet, daß mir Prof. *Walter Koch* vom Institut für Tierzucht und Erbpathologie an der Freien Universität Berlin von Versuchen Mitteilung gemacht hatte, aus denen die **Bedeutung der Nahrung für die Abwehrkraft gegenüber Strahlenschäden** überzeugend hervorgeht. Ich bitte nun um die Erlaubnis, daß ich auf diese Versuche noch einmal zurückkomme, da die Ergebnisse neuester Versuche im abgelaufenen Jahr immer wieder die gleichen waren. Prof. *Koch* ist freilich der Meinung, daß auch diese letzten Versuche noch weiter gesichert werden müßten und daß eine Bestätigung von anderer Seite dringend erwünscht sei. Als mir Prof. *Koch* im Januar 1958 gelegentlich eines Vortrags, den ich in Westberlin zu halten hatte, von seinen Versuchen erzählte, fragte ich ihn, ob er mir erlaube, in dem damals schon geplanten Münchener Vortrag über Zellstoffwechsel und klinische Forschung über seine Versuche zu berichten, obwohl darüber noch nichts veröffentlicht war. *Koch* gab sofort seine Einwilligung, fügte jedoch hinzu, daß ich ausdrücklich betonen müsse, die Ergebnisse müßten durch weitere Versuche noch gesichert werden. Nun möchte ich Ihnen kurz diese Versuche schildern:

Koch arbeitete mit zwei Gruppen von Wistar-Ratten, dem bekannten Laboratoriumsstamm. Die eine Gruppe war mit der herkömmlichen Züchterkost, einem Körnermischfutter mit Milchzusatz, aufgezogen, die andere mit einer Standardkost, einem nach amerikanischen Vorschlägen von mehreren Berliner Instituten entwickelten verbesserten Preßfutter. Diese beiden Gruppen wurden nun einer Ganzkörperbestrahlung mit 1000 r und 250 Kilovolt unterworfen mit folgendem Ergebnis: Die Überlebensrate lag bei den herkömmlich ernährten Ratten zwischen 0 und 5%, d. h., praktisch gingen fast alle Tiere innerhalb von etwa einer Woche zugrunde, bei den Tieren mit Standardkost betrug die Überlebensrate zwischen 50% und 60% — wahrlich ein höchst eindrucksvoller Befund! Zu der Standardkost wären noch einige Bemerkungen zu machen. Sie ist ein Gemisch aus zahlreichen hochwertigen pflanzlichen und tierischen Nahrungsprodukten, das aber, wie ich damals ausdrücklich betonte, nicht besonders „ausgerichtet" ist, etwa durch Bevorzugung bestimmter, an Methionin oder Cystin besonders reicher Proteine oder besonderer Fette (man kennt ja die Schutzwirkung der Sulfhydrylgruppen und der essentiellen Fettsäuren). Diese Standardkost wurde nicht etwa für die Strahlenversuche vorzugsweise verwendet, sondern ist das Futter für die Aufzucht der jungen Tiere und für die Dauerfütterung überhaupt, und die mit ihm ernährten Tiere werden für Experimente der verschiedensten Art benützt. Ausdrücklich muß noch darauf hingewiesen werden — ich halte das für besonders wichtig —, daß dem Futter keine essentiellen Nährstoffe, etwa Vitamine oder essentielle Aminosäuren oder essentielle Fettsäuren, zugesetzt sind. Es ist ja bekannt, daß einige von diesen Stoffen eine besondere strahlenschützende Wirkung besitzen, wie dies in zahlreichen Versuchen gezeigt wurde. Vor einigen Wochen hat mich nun Prof. *Walter Koch* hier in München aufgesucht und mir mitgeteilt, daß die Ergebnisse bei zahlreichen weiteren Versuchen immer wieder die gleichen waren. Und dies ist der Grund, warum ich auf sie noch einmal eingehen wollte.

Sicherlich handelt es sich hier um ein **Problem des Zellstoffwechsels.** Die bei der Strahlenwirkung auftretende Ionisation trifft die Molekularstruktur der Zelle, und man muß wohl annehmen, daß die dabei entstehenden, für die Zelle gefährlichen Stoffe von bestimmten Zellgruppen abgefangen werden. Ich möchte glauben, daß unsere gelehrten Kollegen, die sich im Zellstoffwechsel besonders gut auskennen, uns eines Tages darüber unterrichten können, wie man sich den Strahlenschutz durch eine besonders sorgfältig zusammengestellte Nahrung vorzustellen hat.

Ich kann mir nichts denken, was überzeugender die Bedeutung der Nahrung für die Widerstandskraft des Organismus gegen eine schwere Zellschädigung dartut als diese Ergebnisse. Wenn nun jemand sagt, das sei alles schön und gut, aber wie stehe es denn mit dem Menschen, so brauche ich nur darauf hinzuweisen, daß ohne das Tierexperiment der Ausbau der Physiologie, wie sie heute vor uns steht, niemals möglich gewesen wäre; wobei wir natürlich wissen, daß eine Übertragung von Tierversuchen auf den Menschen nicht ohne weiteres möglich ist — eine Selbstverständlichkeit, über die man nicht zu sprechen braucht! Eines aber dürfen wir diesen Versuchen entnehmen: Eine optimale Versorgung der tierischen Zelle mit den lebenswichtigen Nährstoffen setzt sie in den Stand, schwerste Schädigungen ihrer Struktur zu überwinden. Warum sollte dies beim Menschen grundsätzlich anders sein? Ich persönlich kann mir dies eigentlich nicht denken. Welche Vorgänge sich dabei in der Zelle abspielen, das wird sich — wie ich schon angedeutet habe — wohl erst mit der Zeit aufklären lassen.

So ist zu hoffen, daß man im Laufe weiterer Studien auch hinsichtlich der Frage einer optimalen Nahrung für den Menschen weiterkommen wird.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Stepp, München 27, Englschalkinger Straße 28.

DK 612.39

Aus der Inneren Abteilung des Luisenhospitals in Aachen (Leitender Arzt: Prof. Dr. phil. et med. *H. Schroeder*)

Vitaminmangelzustände unter den heutigen Ernährungsverhältnissen*)

von H. SCHROEDER

Zusammenfassung: Es wird auf die Problematik der Hypovitaminosen eingegangen und das Für und Wider relativer Vitaminmangelzustände erörtert. Wenn man sich an die Standardempfehlung des amerikanischen Food und Nutrition Board hält, muß auch bei den heutigen Ernährungsverhältnissen der europäischen Länder eine suboptimale Ernährung in bezug auf die Vitamine angenommen werden. Dafür sprechen auch klinische Beobachtungen, die ausführlicher geschildert werden. Es besteht also Grund, unsere Bemühungen um eine optimale Ernährung unseres Volkes fortzusetzen.

Summary: The problems connected with hypovitaminoses are dealt with and the pro and contra of different conditions of vitamin deficiency are discussed. If the standard recommendations of the American Board of Food and Nutrition are accepted, we must consider also the present nutrition in European countries as suboptimal with regards to vitamines. Clinical observations confirm this opinion. They are presented in detail. Reasons still exist to continue our efforts to establish an optimal nutrition of our people.

Résumé: L'auteur se penche sur le problème des hypovitaminoses et discute le pour et le contre des états de carence vitaminique relatifs. Si l'on s'en tient à la recommandation standard du Food et Nutrition Board américan, on doit admettre, même dans les conditions alimentaires actuelles des nations européennes, une alimentation inférieure à l'optimum en ce qui concerne les vitamines. Des observations cliniques, exposées en détail, plaident également en cette faveur. Il convient donc de poursuivre les efforts tendant à réaliser une alimentation optimum des peuples.

Wenn man unter Vitaminmangelzuständen nur die klassischen Avitaminosen verstehen würde, wäre meine Aufgabe sehr leicht, aber auch überflüssig. Sie wissen alle, daß Erkrankungen wie Skorbut, Beriberi, Pellagra usw. bei uns keine Rolle spielen und höchstens sporadisch vorkommen. „Gibt es denn überhaupt noch Vitaminmangelzustände?" fragte mich erst kürzlich ein Kollege, und wenn ich nun das Wort **Hypovitaminosen** ausspreche, so bin ich mir bewußt, daß ich mich auf schwierigen Boden begebe. Schwierig deshab, weil die Hypovitaminosen keine klar umrissenen Krankheitsbilder darstellen. Ihre klinischen Symptome sind häufig vieldeutig und uncharakteristisch, die Laborbefunde nicht immer befriedigend. Angesichts dieser Sachlage hat man aus einer gewissen Resignation den Vorschlag gemacht, sich nicht auf die klinischen und biochemischen Befunde zu stützen, sondern einfach die Menge der essentiellen Nahrungsstoffe in unserer Kost, zu denen die Vitamine gehören, mit den Optimalforderungen in Beziehung zu setzen und daraus zu folgern, ob ein Defizit an diesen Stoffen vorliegt oder nicht. Das wäre gut und schön, wenn der Optimalbedarf eine feste, unangefochtene Größe wäre. Leider ist das nicht der Fall.

Ich möchte bei meinem Thema sowohl auf die Klinik als auch auf die Deckung unseres Vitaminbedarfes mit unserer Nahrung eingehen. Der Begriff der Hypovitaminose geht von der Erwägung aus, daß dem absoluten Vitaminmangel, der Avitaminose, die von *Szent-Györgyi* als prämortales Stadium der Vitaminverarmung bezeichnet wurde, ein Zustand des relativen Vitaminmangels vorausgeht. Diese Hypovitaminose entspricht durchaus nicht immer einer leichten Form der Avitaminose, sondern ist, wie gesagt, vielfach gekennzeichnet durch Symptome, die mit denen des Finalstadiums der Mangelkrankheit keine Ähnlichkeit haben. Bei den A- und Hypovitaminosen unterscheiden wir eine Exo-, Entero- und Endokarenz, d. h. Mangelzustände, die entweder durch ein Vitamindefizit in der Nahrung oder durch Resorptions- bzw. Verwertungsstörungen bedingt sind.

Da sich an der C-Hypovitaminose und am Askorbinsäurebedarf die Diskussion besonders lebhaft entzündet hat, möchte ich mit diesem Problem beginnen.

Gegen eine Überbewertung des **C-Vitamins** für die menschliche Gesundheit wird immer wieder geltend gemacht, daß schon kleine Mengen (10 mg) genügen, um den Skorbut zu verhindern bzw. zu heilen und daß fehlende und niedrige Askorbinsäurewerte im Blut oft bei Menschen nachgewiesen werden, die sich völliger Arbeitsfähigkeit bei subjektivem Gesundheitsgefühl erfreuen.

Der Vitamin-C-Bedarf wird von diesen Autoren nur unter dem Gesichtspunkt des völligen Skorbutschutzes beurteilt, und der sogenannte Sättigungsbegriff, dem die Standardempfehlung des amerikanischen Food und Nutrition Board von 75 mg täglich zugrunde liegt, abgelehnt. Für das Vorhandensein eines relativen Vitamin-C-Mangels scheinen mir u. a. folgende Gründe zu sprechen:

1. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht einwandfrei hervor, daß die prophylaktische und kurative Dosis nicht mit dem wirklichen Vitamin-C-Bedarf identisch ist. Das gilt sowohl für das Meerschweinchen als auch für den Menschen.

Bei Sektionen von Frühgeburten und Kindern fand man z. B. schwere skorbutische Veränderungen an den Knochen, obwohl zu Lebzeiten der Kinder kein Skorbut äußerlich erkennbar war. *Glanzmann*, der bekannte Schweizer Kinderkliniker, hat erst kürzlich eine derartige Beobachtung beschrieben. Es handelte sich um ein 10 Monate altes Mädchen, bei dem außer einer sehr geringen Vitamin-C-Ausscheidung

*) Nach einem Vortrag am 21. 10. 1959 vor der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt, der Gesellschaft für Ernährungsbiologie, München, und der Vereinigung der Fachärzte für innere Medizin Bayerns in München.

im Harn kein skorbutisches Symptom vorhanden war. Erst die Röntgenaufnahme der Knochen deckte typisch skorbutische Veränderungen auf.

2. Ein Argument, das mit großer Überzeugungskraft für einen höheren Vitamin-C-Bedarf spricht, ist die Muttermilch. Sie enthält bei richtiger Ernährung 3—5 mg% Vitamin C. Kuhmilch ist viel ärmer an diesem Vitamin. Der ausschließlich brusternährte Säugling nimmt also mit der mütterlichen Nahrung 30—50 mg Vitamin C täglich auf. Wenn auch mit dieser Menge sicher den besonderen Bedürfnissen des wachsenden Kindes Rechnung getragen wird, so weist sie doch auf die Bedeutung des Vitamin C hin. Frühgeburten haben nach einer Mitteilung von *Grosse* aus dem Jahre 1952 einen noch weit höheren Bedarf an Vitamin C. Bei ausschließlich mit Kuhmilch ernährten Säuglingen ist der Skorbut nach dem Ergebnis pathologisch-anatomischer Untersuchungen gar nicht so selten. *Follis* fand bei 122 solcher Kinder in 31% Skorbut in den verschiedenen Stadien.

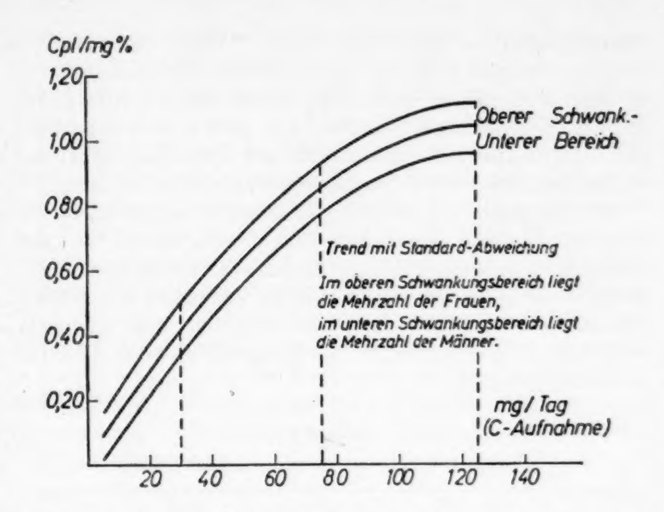
Anscheinend aber hat der erwachsene menschliche Organismus die Fähigkeit, seinen Bedarf innerhalb bestimmter Grenzen einzuschränken. Auf welche Weise dies geschieht, ist noch unbekannt.

Wenn wir aber als optimalen Bedarf diejenige Menge definieren, die auch latente Mangelerscheinungen verhindert und alle durch Vitamin C gelenkten Funktionen optimal verlaufen läßt, kommen wir sicher auf ein höheres Quantum als das, welches eben den Skorbut verhütet bzw. heilt.

Ich weiß, daß wir heute die mannigfaltigen Aufgaben des C-Vitamins im Stoffwechsel noch nicht genau übersehen. Es sind aber genug Funktionen bekannt, ich nenne nur seine Beziehungen zum Endokrinium, die weit über seine antiskorbutischen Eigenschaften hinausgehen.

Was nun das klinische Bild der C-Hypovitaminose betrifft, so wird man die Diagnose mit Wahrscheinlichkeit nur dann stellen können, wenn Symptome vorliegen, wie sie uns als Vorboten des Skorbutes bekannt sind, nämlich allgemeine Müdigkeit, Schwere der Glieder mit Gelenkschmerzen, erhöhte Reizbarkeit und Kapillarfragilität und wenn diese auf eine Vitamin-C-Zulage verschwinden. Bei Kindern sind als wesentliche Merkmale des relativen C-Mangels eine Hemmung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums neben Appetitlosigkeit und Dysergie beschrieben worden. Aus den Versuchen an Freiwilligen, die durch den Nobelpreisträger *Krebs* in England durchgeführt wurden, wissen wir, daß bei C-freier Ernährung lange vor den klassischen Skorbutzeichen Veränderungen der Haarfollikel und bei e i n i g e n Freiwilligen alarmierende Herzstörungen auftraten, die zu einer Unterbrechung des Versuches zwangen. Sehr wahrscheinlich gibt es also auch beim Menschen einen latenten C-Mangel, ähnlich dem, wie ihn *Mouriquand* beim Meerschweinchen nachgewiesen hat. Die Symptome des beginnenden Skorbutes können also ebenso uncharakteristisch sein, wie die der so oft angezweifelten C-Hypovitaminose.

Daß es, wenn auch selten, unter den jetzigen Ernährungsbedingungen sogar zu echten Skorbuterkrankungen kommen kann, beweisen Berichte aus den vergangenen Jahren über das gehäufte Auftreten dieser Avitaminose bei Säuglingen. Besonders bekanntgeworden ist die Beobachtung von 46 Skorbutfällen im Kinderkrankenhaus von Toronto im Jahre 1954. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Rostocker Kinderklinik in den Jahren von 1946 bis 1952 gemacht. Vor dem letzten Weltkriege habe ich mit *Altenburger* hier in München in verhältnismäßig kurzer Zeit 6 Fälle von Skorbut bei Erwachsenen aufgedeckt. Auch an meinem jetzigen Wirkungskreis sehe ich zwar keinen Skorbut, aber doch immer wieder Fälle von Haut- und Schleimhautblutungen, die auf Vitamin-C-Behandlung prompt reagieren.



Bei den Schwierigkeiten, die die Diagnose der C-Mangelzustände bereitet, hat man nach Methoden zu ihrer objektiven Erfassung gesucht. Bedeutung haben die Bestimmung des Sättigungsdefizits, d. h. der Menge und des C-Vitamingehaltes im Blutplasma gewonnen. Diese Methoden haben uns u. a. gezeigt, daß der Vitaminumsatz in weitem Maße abhängig vom Geschlecht, Alter, Arbeitsleistung, Art der Erkrankung, Gravidität und von verschiedenen Erkrankungen ist. Wie es mit der Vitamin-C-Versorgung unseres Volkes aussieht, haben *Czok* u. *Bramsel* kürzlich in einer großen Reihenuntersuchung an 1200 Frauen und Männern geprüft. Zu diesem Zweck wurden Bestimmungen des C-Vitamin-Spiegels im Blutplasma vorgenommen. Es zeigten sich gesetzmäßige Beziehungen zwischen Vitamin-C-Aufnahme und Plasmaspiegel. Die Ergebnisse dieser Autoren möchte ich Ihnen an einigen Tabellen demonstrieren.

Tabelle 2

Jahreszeit	Anzahl der Personen in %, die eine Zufuhr von 30 mg Vitamin C/Tag nicht erreichen.	
	Männer	Frauen
1. Quartal	6 %	4 %
2. Quartal	23 %	7 %
3. und 4. Quartal	5 %	0 %

Wenn *Fähndrich* argumentiert, daß bei der Forderung von 50 bzw. 75 mg Vitamin C der große Teil der Menschheit hypovitaminotisch gelebt hat und noch lebt, ohne daß es zu Skorbuterkrankungen gekommen ist, so möchte ich antworten, daß große Bevölkerungsschichten m. E. auch nicht im Zustand der vollen Gesundheit lebten und leben. Der Kinderarzt *Mommsen* spricht von einer Halbgesundheit und schätzt, daß einem Drittel bis einem Viertel aller Kinder die Fröhlichkeit und Frische eines gesunden Kindes fehlt. Ich weiß, das hat viele Gründe. Ein wichtiger Faktor ist sicher aber die Ernährung. Als Kliniker möchte ich schließlich noch sagen, daß nach meinem Eindruck das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit von Kranken und Gesunden durch eine Vitamin-C-reiche Kost gesteigert werden kann.

Nun zum **Vitamin A!**

Wenn man die Xerophthalmie als die klassische Form des Vitamin-A-Mangels bezeichnet, so steht die Existenz einer A-Hypovitaminose wohl außer jedem Zweifel. Als erstes Symptom eines Vitamin-A-Mangels macht sich eine Störung der

Dunkeladaptation bemerkbar. Diese Mangelhemeralopie — es gibt noch eine Reihe anderer Ursachen dafür — ist denn auch immer wieder zur Erkennung der A-Hypovitaminose herangezogen worden. Wir haben hier gegenüber der C-Hypovitaminose das Glück, ein optisches Signal zur frühzeitigen Erkennung des Vitaminmangels zu besitzen.

Die Xerophthalmie ist in Ländern mit guten Ernährungsverhältnissen sehr selten. Durch *Pillat* wissen wir, daß es bei einem A-Mangel zu einer Systemerkrankung kommt, die das gesamte Ektoderm betrifft. Auf die Symptome des A-Mangels möchte ich hier nicht näher eingehen. Eine Übersicht nach *Pillat* mag Ihnen zeigen, wie mannigfaltig diese Ausfallserscheinungen sind.

Tabelle 3

Vitamin-A-Mangelerscheinungen nach *Pillat*

I. Erscheinungen am Auge:
1. Nachtblindheit (Hemeralopie)
2. Xerosis epithelialis
3. Praexerosis corneae et conjunctivae
4. Keratomalazie
5. Trockenheit des Auges
6. Häufig auftretende Chalazien
7. Fundusveränderungen
8. Einengung des Gesichtsfeldes für Blau und Gelb

II. Veränderungen des Hautorgans:
1. Veränderung der Hautfarbe
2. Abnorme Trockenheit der Haut
3. Bildung von zahlreichen Komedonen
4. Keratosis pilaris
5. Haarveränderungen

Abnahme der Salzsäuresekretion des Magens bis zur völligen Achylie.

Bei systematischen Prüfungen hat sich herausgestellt, daß bei Vitamin-A-armer Ernährung die Hemeralopie häufiger vorkommt, als man allgemein angenommen hatte. Hier einige Zahlen:

Nach Untersuchungen aus dem Jahre 1948 an englischen Studenten zeigten bis 20% Störungen der Dunkeladaptation durch A-Mangel. Ja, bei umfangreichen Untersuchungen ist in den USA eine Herabsetzung der Dunkeladaptation in fast 60%, bei anderen in etwa 40% der Fälle festgestellt worden. Interessant ist nun, daß vorwiegend Männer betroffen werden, eine Beobachtung, die durch augenärztliche Untersuchungen an Automobilisten und Grubenarbeitern weitgehend bestätigt wurde. Es scheint, als ob die Frau ein größeres Speicherungsvermögen für diesen Wirkstoff hat. Recht aufschlußreich waren auch Beobachtungen während der Verdunklungszeit im letzten Weltkrieg. Sie bestätigten, daß die Hemeralopie entgegen der allgemeinen Erwartung oft vorkam. Wir müssen also mit der A-Hypovitaminose rechnen. Auf den Bedarf an A-Vitaminen möchte ich nicht näher eingehen. Die Angaben über den täglichen Minimalbedarf schwanken zwischen 1500 und 2300 I.E., das Optimum wird meistens viel höher geschätzt. Der Vitamin-A-Bedarf scheint während des Wachstums und der Gravidität besonders groß zu sein. So zeigt sich denn auch eine Mangelhemeralopie besonders häufig bei kranken, schwangeren Frauen. Daß die Fruchtbarkeit, jedenfalls im Tierversuch, bei A-Entzug erheblich leidet, und daß die geworfenen Jungen gelegentlich Mißbildungen aufweisen, sei nur am Rande bemerkt. Aber nicht nur während der Schwangerschaft, sondern auch bei fieberhaften Erkrankungen, bei Störungen der Fettresorption und Leberkrankheiten müssen wir mit einem Vitamin-A-Mangel rechnen.

Von den Haut- und Schleimhautveränderungen, die sich bei Vitamin-A-Mangel finden, möchte ich nur die follikuläre Hyperkeratose und die abnorme Trockenheit der Haut erwähnen, die man immer wieder sieht. Ein Versuch mit einer Vitamin-A-Behandlung ist durchaus angebracht. Hier wie bei der Hemeralopie ist ein Vitamin-A-Mangel mit Sicherheit aber nur dann anzunehmen, wenn nach Behandlung mit dem Vitamin der Blutspiegel ansteigt und die Symptome verschwinden.

Was die Versorgung mit Vitamin A betrifft, so darf ich als bekannt voraussetzen, daß einige Karotinoide die Provitamine des Vitamin A sind und entscheidend an der Bedarfsdeckung mit der Nahrung beitragen.

Das Vitamin A war überdies das erste Vitamin, das in Nahrungsmitteln künstlich angereichert wurde, und nicht von ungefähr war es Dänemark, das im Jahre 1937 mit der Vitaminisierung der Margarine begann. Neben Karotin und Vitamin A wurde auch das D-Vitamin zugesetzt, und zwar in solchen Mengen, die dem Vitamingehalt der Butter entsprechen. Viele andere Länder sind gefolgt.

Tabelle 4

Die Vitaminzusätze zur Margarine in verschiedenen Ländern (*Souci* und *Schillinger*)

Land	Zusatz pro kg Margarine		
	Vitamin A		Vitamin D
Dänemark	14 000 IE als Vitamin A und 6000 IE als β-Karotin	(entspr. 4,2 mg Vit.-A-Alkohol und 3,6 mg β-Karotin)	500 IE (entspr. 0,0125 mg)
Deutsche Bundesrepublik	20 000 IE	(entspr. 6,0 mg Vit.-A-Alkohol)	300 IE (entspr. 0,0075 mg)
Westberlin	30 000 IE	(entspr. 9,0 mg Vit.-A-Alkohol)	
England	30 000 IE*	(entspr. 9,0 mg Vit.-A-Alkohol)	2900—3500 IE* (entspr. 0,0725—0,0875 mg)
Niederlande	22 000 IE	(entspr. 6,6 mg Vit.-A-Alkohol)	1000 IE (entspr. 0,0250 mg)
Norwegen	20 000 IE	(entspr. 6,0 mg Vit.-A-Alkohol)	2500 IE (entspr. 0,0625 mg)
Schweden	30 000 IE, wovon 5000 IE als β-Karotin vorliegen dürfen	(entspr. 9,0 mg Vit.-A-Alkohol, bzw. 7,5 mg Vit.-A-Alkohol und 3,0 mg β-Karotin)	1500 IE (entspr. 0,0375 mg)
Schweiz	22 000 IE	(entspr. 6,6 mg Vit.-A-Alkohol)	kein Zusatz
USA	33 000 IE (früher 20 000)	(entspr. 9,9 mg Vit.-A-Alkohol [früher 6,0 mg])	keine Mengenangabe

Bei einem Jahresverbrauch an Butter von 8 kg und an Margarine von 18 kg pro Person in Dänemark läßt sich die Bedeutung der Vitaminisierung leicht ausrechnen.

Bei den **Vitaminen der B-Gruppe** steht bei uns ebenfalls das Hypovitaminoseproblem im Vordergrund. Die klassischen B-Avitaminosen wie Beriberi und Pellagra sind sehr selten. Allerdings wird die Pellagra in den USA häufiger beobachtet.

Die B₁-Hypovitaminose als Folge eines mäßigen, aber langdauernden Aneurindefizits scheint dagegen in der leichten Form weitverbreitet zu sein. Ihre Symptome sind wiederum sehr uncharakteristisch. Bei Versuchen an aneurinarmernährten Freiwilligen, die 0,1—0,3 mg Vitamin B_1 mit der Ernährung täglich erhielten, entwickelte sich zunächst ein latenter Mangelzustand, der nur blutchemisch zu erfassen war. Nach 4 Monaten kam es zu einem neurasthenischen Syndrom, das zunächst nicht als krankhaft empfunden wurde. Erst später traten typische Krankheitszeichen wie Parästhesien und abgeschwächte Reflexe auf. Das neurasthenische Syndrom war durch folgendes Symptomenbild gekennzeichnet.

Tabelle 5

1. Nervöse und vegetative Symptome: „Neurasthenie", Kopfschmerzen, Migräne, Ermüdungsgefühl, Parästhesien, Herabsetzung der Sehnenreflexe, Schlaflosigkeit, Unruhe, Schweißausbrüche, Untertemperaturen, Depressionszustände.
2. Gastrointestinale Symptome: Appetitlosigkeit, Verstopfung, Brechreiz.
3. Muskuläre Symptome: Asthenie, Adynamie, Wadenkrämpfe.
4. Kardiovaskuläre Symptome: Herzbeschwerden (Herzklopfen), Tachykardie, Dyspnoe schon bei geringsten Anstrengungen, Extrasystolen, bereits frühzeitig Ekg-Veränderungen im Sinne von Überleitungsstörungen (*Jolliffe u. Mitarb.*), Blutdrucksenkung.
5. Störungen des Kohlehydrathaushalts: diabetischer Verlauf der Blutzuckerbelastungskurve mit verzögerter Rückkehr zur Norm, Abnahme der Insulinempfindlichkeit (*Elsom u. Mitarb.*).
6. Störungen des Wasserhaushalts: Wasserretention, hydropigene Gewichtszunahme (bisweilen fälschlich als Neigung zu Fettleibigkeit gedeutet).

Diese Symptome wurden selten gleichzeitig, meistens in wechselnder Kombination und Stärke gefunden. Mir ist klar, daß mit der Aufzählung solcher Symptome, die uns in der Praxis täglich begegnen, wenig gewonnen ist. Anders wäre es, wenn wir durch eine quantitative Bestimmung des B_1-Vitamins im Blut und Harn den Verdacht eines B_1-Mangels erhärten könnten. Leider sind solche Bestimmungen nicht sehr einfach durchzuführen. An die Möglichkeit eines B_1-Mangels sollte man jedoch denken, zumal es allein durch eine Umstellung der Nahrung nicht schwer ist, auf die Optimalzufuhr zu kommen.

Beim Vitamin B_1 ist zu berücksichtigen, daß es einen absoluten und relativen Mangel gibt. Da der Bedarf dieses Vitamins u. a. von der Menge der zugeführten Kohlehydrate und des Eiweißes abhängt — das B_1-Vitamin greift bekanntlich als Koferment in den KH-Stoffwechsel ein —, muß man das Verhältnis der Nichtfettkalorien zur Aneurinzufuhr beachten.

Wie sieht es nun mit der Deckung des B_1-Bedarfes durch unsere alltägliche Nahrung aus? Da der B_1-Mangel besonders lange latent bleiben kann, ist der minimale Bedarf häufig sehr niedrig geschätzt worden. Heute nimmt man einen Minimalwert von 0,8 mg und ein Optimum, das auch gewissen Belastungen Rechnung trägt, von 1,5 mg pro Tag an. Untersuchungen von *Stiebeling* in den USA haben gezeigt, daß auch außerhalb Ostasiens, wo in bestimmten Teilen die Beriberi nach wie vor endemisch verbreitet ist und bis vor wenigen Jahren sogar noch zunahm, die Ernährung breiter Volksmassen durch einen absolut oder relativ unzureichenden B_1-Gehalt gekennzeichnet ist. Diese Untersuchungen sind verschiedentlich in europäischen Ländern bestätigt worden. Die Ursache dafür liegt in dem ständig wachsenden Anteil Vitamin-B_1-armer Kohlehydratträger in unserer Ernährung, besonders des Zuckers und des Weißbrotes. In extremen Fällen kann der übermäßige Genuß von Zucker sogar zu einer manifesten Beriberi führen (*Abderhalden, Stepp* und *Schroeder*). Es wird Sie interessieren, daß die tägliche Aneurinzufuhr in England seit dem 14. Jahrhundert von 4—5 mg täglich auf 1 mg herabgesunken ist und daß die Versorgung mit dem B_1-Vitamin in den beiden Weltkriegen nicht etwa schlechter, sondern durch Bevorzugung von Kartoffeln und Schwarzbrot eher besser als in Friedenszeiten war.

Tabelle 6
Gehalt verschiedener Reissorten und Reisprodukte an Vitamin der B-Gruppe

	Aneurin γ%	Lakto-flavin γ%	Nikotin-säure mg%	Pantothen-säure mg%	Pyrid-oxin γ%	Biotin γ%
Brauner Reis (unpoliert)	375	60	5,18	1,72	1036	12,1
Weißer Reis (poliert)	77	24	1,54	0,66	397	4,2
Gelber Reis („parboiled", „converted")	267	35	3,97	—	—	—
Reiskleie	2250	240	37,3	7,38	3200	46,3
Reispolitur (Kleie + Keim) . . .	2180	210	31,8	9,15	2450	68,3

Alle Zahlenwerte sind Mittelwerte bezogen auf 100 g Trockensubstanz

Sie sehen aus dieser Tabelle, wie sehr der B_1-Gehalt des Reises (für das Mehl gilt das gleiche) von dem Grad der Ausmahlung abhängig ist und es ist kein Wunder, daß der polierte Reis bei der einseitigen Reisernährung der ostasiatischen Bevölkerung zu einer Katastrophe führen mußte. Ebenso ist es klar, daß durch den überwiegenden Genuß von Weißbrot und Zucker die B_1-Zufuhr stark herabgesetzt wird. Bei ausreichendem Verzehr eines guten Vollkornbrotes wäre die Gefahr einer Exokarenz ausgeschlossen. Leider haben die Bemühungen, das Vollkornbrot bei uns populär zu machen, nicht den gewünschten Erfolg gehabt. In Amerika und anderen Ländern hat man aus diesem Grund den Weg des Kompromisses beschritten und eine Vitaminisierung des Mehles durchgeführt.

Diese Maßnahmen können aber nicht als ideal angesehen werden. *Uhl* vom Nationalen Vitaminlaboratorium Dänemarks betont, daß sie 1. nur bei einer ausreichenden öffentlichen Kontrolle durchgeführt werden sollten und daß 2. bei der Vitaminisierung von Nahrungsmitteln die Gefahr einer unbegründeten Sicherheit besteht. Erstrebenswert bleibt nach wie vor die ausreichende Versorgung mit natürlichen Vitaminträgern.

Aus Zeitmangel kann ich auf die übrigen B-Mangelzustände unter den heutigen Ernährungsverhältnissen nur ganz kurz eingehen.

Von den vielen B-Faktoren, die im Laufe der Jahre entdeckt worden sind, greife ich das Laktoflavin und den Pellagraschutzstoff, die Nikotinsäure bzw. das Nikotinsäureamid heraus. Selten treffen wir das klinische Bild einer isolierten B-Avitaminose an. Fast immer handelt es sich um Mischformen. Das ist verständlich aus der Wirkungskoppelung des Aneurins, Laktoflavins und des Nikotinsäureamids, die an verschiedenen

Tabelle 7
In verschiedenen Ländern für die Anreicherung von niedrig ausgemahlenem Weizenmehl geforderte bzw. empfohlene Mengen an Vitaminen und Mineralstoffen (*Souci* und *Schillinger*)

	Zusatzstoff pro kg Mehl					
Land	Vitamin B_1 mg	Vitamin B_2 mg	Nikotinsäureamid mg	Vitamin D IE	Eisen mg	Kalzium
Chile	4,3	1,3	13,0	0	13—26	1,3 g
Dänemark	5,0	5,0	0	0	30,0 (Ferrum reductum)	5,0 g (Kalziumkarbonat)
England	2,4[1]	0	16,0[1]	0	16,5	3,4 g[2] (Kalziumkarbonat)
Kanada*	4,4—5,5	2,6—3,3	35,2—44,1	0	28,8—36,8	1,1—1,4 g[3]
Sao Paulo	4,5	2,5	0	0	30,0 (Ferrum reductum)	2,5 g (Trikalziumphosphat)
Schweden	4,0	1,25	40,0	0	30,0 (Eisensulfat)	0
USA*	4,4—5,5	2,6—3,3	35,2—44,1	551—2203[3]	28,6—36,3	1,1—1,4 g[2]

[1] Mindestmenge. [2] Höchstmenge. [3] Fakultativer Zusatz.

Stellen des intermediären Stoffwechsels als Kofermente eingreifen. Auch darauf kann ich nicht näher eingehen.

Mit Laktoflavinmangelzuständen müssen wir bei uns rechnen. Sie treten allerdings weniger in ihrer primären als in der sekundären Form auf. Die Alaktoflavinose ist wohl die häufigste Avitaminose, die ich bei meinen Kranken zu Gesicht bekomme. Ihre Symptome, die übrigens auch bei laktoflavinfreier Ernährung am Menschen bestätigt werden konnten, manifestieren sich an der Haut und den Schleimhäuten, ferner an den Augen und am Magen-Darm-Kanal. Viele Kombinationsformen sind möglich, je nachdem welches Organ besonders betroffen ist. Sehr typisch ist das *Plummer-Vinson*-Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch eine Atrophie der Rachen-, Schlund- und Kehlkopfschleimhaut. Die Zungenoberfläche ist durch die Atrophie der Zungenpapillen glatt und oft auch trocken. An der benachbarten Haut kommt es leicht zu entzündlichen Reaktionen, wie z. B. zu einer Dermatitis der Nasolabialfalten, ferner zu Faulwinkel (Cheilosis) und Rhagaden am Mund. Ähnliche Veränderungen können aber auch am After und an den Genitalien auftreten. Die Trockenheit im Rachen führt zu Schluckstörungen, zur Dysphagie. Dieses Syndrom tritt in ähnlicher Form bei fast allen B-Komplex-Avitaminosen auf. Es ist Ausdruck einer Insuffizienz der biologischen Katalysatoren, zu denen auch das Eisen gehört. Daher sehen wir bei schwerem Eisenmangel gelegentlich ebenfalls das *Plummer-Vinson*-Syndrom. *Vanotti* spricht von Dysenzymopathien. Meistens beruht die Schleimhautatrophie auf einem primären oder sekundären Vitamin B-Mangel, sie kann aber auch Zeichen einer Apofermentveränderung durch Störung der Eiweißsynthese sein. So erklären sich die Schleimhautveränderungen bei Dysproteinämien wie z. B. bei der Leberzirrhose und beim Morbus *Biermer*. Durch quantitative Enzymbestimmungen in bioptisch gewonnenem Lebergewebe haben *Vanotti u. Mitarb.* bei solchen Zuständen in der Tat eine Störung des Energiestoffwechsels nachweisen können.

Ich möchte Ihre Aufmerksamkeit besonders auf diese Schleimhautveränderungen lenken, weil wir sie gar nicht selten bei akuten und chronischen Infekten, beim Diabetes mellitus, Karzinom, im Senium und nach Behandlung mit Antibiotizis antreffen. Die dadurch bedingte Dysphagie kann sehr quälend sein. Daneben finden sich bei diesen Kranken oft allgemeine und neurologische Symptome, wie ich sie bei der B_1-Hypovitaminose bereits geschildert habe. Natürlich gibt es auch noch andere Ursachen für die Schleimhautdystrophie. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Beobachtung, nach der bei 98 alten Patienten mit Glossitis 25 Zeichen eines Eisenmangels aufwiesen. Auf Eisenbehandlung reagierte aber nur einer, dagegen trat in 30% Heilung der epithelialen Atrophie durch B-Komplex ein. Da die Atrophie der Schleimhaut des Verdauungstraktes die Resorption verschlechtert, sei es durch HCl-Mangel oder pathologische Bakterienbesiedlung, kommt es leicht zu einem Circulus vitiosus mit Verstärkung der Symptome. In vielen Fällen hat sich uns eine B-Komplex-Therapie als erfolgreich erwiesen. Bei einigen älteren Patienten stellte sich der Erfolg erst nach Berolase ein.

Ein primärer Nikotinsäuremangel scheint unter den heutigen Ernährungsbedingungen selten zu sein. Anders ist es in Ländern, deren Bevölkerung sich hauptsächlich von Mais ernährt. Hier kommt es öfter zu Nikotinsäuremangelschäden, weil der Mais sehr arm an Tryptophan ist. Diese Aminosäure wird im Organismus in Nikotinsäure umgewandelt. Das Krankheitsbild der Pellagra ist durch drei Symptomengruppen gekennzeichnet:

1. Schleimhautsymptome ähnlich dem *Plummer-Vinson*, wobei es aber auch zu einer schweren Gastroenterokolitis kommen kann.
2. Hautsymptome, die der Krankheit den Namen gegeben haben. Es zeigt sich eine Dermatitis an dem Licht ausgesetzten Körperteilen mit Schuppenbildung und Pigmentierung.
3. Zentralnervöse Symptome, die die ganze Skala von leichten Allgemeinstörungen bis Psychosen schwerster Art umfassen. Die akute Nikotinsäure-Enzephalopathie ist die schwerste Komplikation des Nikotinsäuremangels und verläuft meist tödlich.

Die ausgesprochene Pellagra wird bei uns nur sporadisch angetroffen, und zwar fast ausschließlich im Gefolge von schweren Resorptionsstörungen, wie wir sie bei chronischen Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals und bei Alkoholabusus finden. Symptome einer Nikotinsäure-Hypovitaminose sind dagegen häufiger. Bei Stomatitis, Glossitis, Zungenbrennen, Haut- und Schleimhautpigmentierungen sollte man u. a. auch an die Möglichkeit eines Mangelschadens denken. Erst kürzlich wurden pigmentierte Hyperkeratosen an den Händen und Fußsohlen als einziges Symptom des Nikotinsäuremangels beschrieben.

Zu meinem Thema wäre noch viel zu sagen, und sicher ist manche Frage offengeblieben. Ich habe mich auf einige Vitamine beschränken müssen und dabei doch nur die wichtigsten Probleme streifen können. Ist es bei uns überflüssig, von Vitaminmangelzuständen zu sprechen? Ich glaube nein. *De Castro* hat 1955 in seinem Buch „Die Geographie des Hungers" betont, daß keine Nation sich einer qualitativ und quantitativ ausreichenden Ernährung ihrer ganzen Bevölkerung rühmen darf. Wir haben also allen Grund, unsere Bemühungen um eine optimale Ernährung unseres Volkes fortzusetzen.

Schrifttum: „Die Vitamine und ihre klinische Anwendung" von Stepp, Kühnau und Schroeder. Weitere Angaben auf Wunsch beim Verf.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. phil. et med. H. Schroeder, Aachen, Luisenhospital, Innere Abteilung.

DK 612.392.014 : 613.2

Aus der I. Med. Klinik der Universität München (Direktor: Professor Dr. med. *H. Schwiegk*)

Spurenelemente in der menschlichen Ernährung*)

von M. SEIBOLD

Zusammenfassung: Als Konsequenz der folgenden Ausführungen ergibt sich, daß eine natürliche gemischte Kost alle lebensnotwendigen und funktionsfördernden Spurenelemente in ausreichendem Maße enthält und Mangelzustände nur in bestimmten Fällen bezüglich Eisen und Jod auftreten, die ärztlich zu behandeln sind. Ein Eisenmangel erfordert die Bevorzugung natürlicher eisenhaltiger Nahrungsmittel oder eine medikamentöse Eisenzufuhr, während die unkontrollierte Verabreichung von jodiertem Speisesalz ohne Rücksicht auf landschaftliche Gegebenheiten als nicht ungefährlich zu bezeichnen ist. Die Trinkwasser-Fluorierung kann unter entsprechenden örtlichen Mangelbedingungen mit Vorsicht empfohlen werden. Ein Schutz der Nahrungsmittel vor unerwünschten Spurenstoffen dagegen dürfte unter den heutigen Zivilisationsbedingungen ein besonderes Anliegen der Gesunderhaltung der Bevölkerung sein.

Summary: The following remarks make it clear that a natural mixed diet contains the necessary and function-promoting trace elements in sufficient quantities and that deficiency conditions occur only in certain cases regarding iron and iodine, which have to be treated medically. Iron-deficiency requires natural food-containing iron or an iron supply by way of medicines, whereas the uncontrolled administration of iodized cooking salt, without consideration to geographical conditions must be considered dangerous. Fluorination of drinking water can be recommended with caution, to be used in accordance with local deficiency conditions. Protection of foods against undesirable trace substances should be a matter of particular concern in order to preserve the health of the people under present-day conditions of civilisation.

Résumé: Des indications qui suivent, il ressort qu'une nourriture mixte naturelle renferme en proportion suffisante les oligo-éléments nécessaires à la vie et activateurs du fonctionnement, et que des états carentiels n'apparaissent qu'en certains cas, en ce qui concerne le fer et l'iode, et qu'il importe de faire traiter par un médecin. Une carence de fer exige l'absorption préférentielle d'aliments naturels contenant du fer, ou bien un apport médicamentaux de fer, alors que l'administration sans contrôle de sel alimentaire iodé doit, sans tenir compte des données locales et provinciales, être considérée comme n'étant pas sans danger. La fluorisation de l'eau potable peut être recommandée avec prudence dans des circonstances adéquates de carence locale. Une protection des aliments contre des oligo-éléments indésirables pourrait être, par contre, dans les conditions de civilisation actuelles, une tâche particulière pour ceux qui ont la charge de l'hygiène de la population.

Die folgenden Ausführungen sind für die ärztliche Praxis zugeschnitten und erheben bei dem Umfang des Themas keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es soll lediglich eine Übersicht gegeben werden über ein Thema, das in den letzten Jahren zunehmend den Arzt beschäftigt, da sowohl die Arzneimittelindustrie als auch das Nahrungsmittelgewerbe sich des Begriffes „Spurenelemente" bemächtigt haben, ohne daß allgemein bekannt ist, was man heute über deren Bedeutung weiß. Bei dem Verzicht auf Einzelheiten können in diesem Rahmen auch nicht die Autoren aufgeführt werden, denen die einzelnen Erkenntnisse zu verdanken sind.

Begriff und Einteilung der Spurenelemente

Die 6 Grundelemente Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Kalzium und Phosphor nachen 98 Gewichtsprozente des menschlichen Organismus aus, 6 weitere, nämlich Kalium, Schwefel, Chlor, Natrium, Magnesium und Eisen, beteiligen sich mit 1,5%, wobei das Eisen mit 5 g Gewichtsanteil schon den Übergang zur nächsten Gruppe bildet, die wir als Spurenelemente bezeichnen. Diese 40 verschiedenen Elemente haben einen Anteil von 0,5% am Gesamtgewicht und wurden bisher als lebenswichtig oder als sog. Begleitelemente oder als unerwünschte Elemente erkannt. Unter den Begleitelementen dürften sich mehrere Spurenelemente mit noch unbekannter Funktion verbergen, über deren Bedeutung in absehbarer Zeit Aufschluß zu erwarten ist.

Die folgende Tabelle zeigt die beim Menschen vorkommenden Spurenelemente nach heutigen Kenntnissen:

Tabelle 1
Spurenelemente im menschlichen Körper
(nach *H. D. Cremer*)

Vorkommen: regelmäßig					unregelm. bzw. umweltbedingt	zivilisat. bedingt
lebenswichtig	funktionsfördernd	Funktion fraglich		entbehrlich	entbehrlich	toxisch
1	2	3		4	5	6
Eisen	Fluor	Aluminium	Nickel	Bor	Barium	Blei
Jod	Molybdän	Arsen	Silizium	Lithium	Cer	Quecksilber
Kobalt	Selen	Brom	Titan	Rubidium	Silber	
Kupfer		Cadmium	Uran	Strontium	Wismut	
Mangan		Chrom	Vanadium			
Zink		Gold	Zinn			

Berücksichtigt man, daß die natürlich vorkommenden Elemente Isotopengemische sind, so ergibt sich die recht wenig beachtete Tatsache, daß auch im menschlichen Körper eine ganze Reihe von Begleitisotopen enthalten ist, von denen die radioaktiven Elemente C^{14} (0,13 γ) und K^{40} (20 mg) besonders zu erwähnen sind. K^{40} z. B. stellt einen recht aktiven β- und schwachen γ-Strahler dar, C^{14} einen reinen β-Strahler. Beide zusammen verleihen dem Menschen eine normale Radioaktivität von ca. 200 mμC β-Strahlung und 10 mμC γ-Strahlung. Auch der schwere Wasserstoff Deuterium (H^2) ist mit einer Menge von fast 1 g vertreten, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

*) Nach einem Vortrag am 21. 10. 1959 vor der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt, der Gesellschaft für Ernährungsbiologie, München, und der Vereinigung der Fachärzte für innere Medizin Bayerns in München.

Tabelle 2

Das Vorkommen von Isotopen im menschlichen Organismus
(nach *R. Ammon*)

Im Organismus (70 kg) enthalten	Isotope	Häufigkeit %	An Isotopen im menschl. Organismus	Bemerkungen
H : 7 kg	H^2 (D)	0,014	980,00 mg	
C : 14 kg	C^{13}	1,1000	154,00 g	und 0,13 γ C^{14}
N : 2,1 kg	N^{15}	0,3800	7,98 g	
O : 44 kg	O^{18}	0,2000	88,00 g	auch noch O^{17}
Mg : 30 g	Mg^{25}	11,5000	3,45 g	
	Mg^{26}	11,1000	3,33 g	
S : 140 g	S^{34}	4,2000	5,88 g	noch S^{33} + S^{36}
Cl : 70 g	Cl^{37}	24,6000	17,20 g	
K : 170 g	K^{40}	0,0120	20,40 mg	β-Strahler
	K^{41}	6,5500	11,10 g	
Ca : 1 kg	Ca^{44}	2,0700	20,70 g	auch noch Ca^{42}, Ca^{43}, Ca^{46}, Ca^{48}
Fe : 6 g	Fe^{54}	5,8400	350,00 mg	Fe^{57} + Fe^{58}
Cu : 150 mg	Cu^{65}	32,0000	48,00 mg	
Zn : 3 g	Zn^{66}	27,3000	820,00 mg	Zn^{67}, Zn^{68}, Zn^{70}

Allgemeine Bedeutung und Funktion der Spurenelemente

Die Spurenelemente sind in der Zelle zum weitaus überwiegenden Teil im Plasma lokalisiert, besonders in den Mitochondrien, nur minimale Anteile im Zellkern. Schon daraus geht hervor, wie sehr sie am Stoffwechsel der Zelle beteiligt sind.

Ihre Wirkung entfalten sie (Einteilung von *Lang*)

1. als Bestandteile von Hormonen (Jod) oder Vitaminen (Kobalt),
2. als Metalle in Enzymsystemen,
3. oder als nichtkatalytische Verbindungen, z. B. das Eisen in Form von Ferritin (Fe-Resorption und -Speicher), Transferrin (Fe-Transport), Hämoglobin und Myoglobin (O_2-Transport und -Speicherung).

Die aktuellste Wirkung von Metallspurenelementen ist zweifellos die im enzymatischen Geschehen. Hier stellt das Metall entweder selbst das katalytische Zentrum dar, z. B. das Eisen in den Zytochromen und Katalasen oder das Kupfer in den Kupferoxydasen. Oder das Metall wirkt als solches nichtkatalytisch, vermittelt aber die Bindung des Substrates an das Enzym. Schließlich besteht noch die Möglichkeit, daß das Metall die Aktivität des Enzyms steuert durch Hemmung oder Förderung der Wirkung anderer Metalle auf das Enzym.

So gibt es eine Reihe metallhaltiger Enzyme, die das Metall als spezifischen Bestandteil enthalten, etwa als alleinige prosthetische Gruppe (z. B. Zink in der Kohlensäureanhydratase) oder als Baustein einer komplizierten prosthetischen Gruppe (z. B. Eisen in den Hämin-Enzymen wie Zytochromen, Katalasen, Peroxydasen). Sie weisen als Baustein ein einzelnes spezifisches Metall auf wie Eisen, Kupfer, Zink, Molybdän oder Mangan oder 2 verschiedene Metalle zusammen, etwa Eisen und Kupfer, oder Molybdän und Eisen. Während bei den metallspezifischen Metallenzymen, von denen man heute schon über 30 kennt, das Metall vom Enzym nicht abdissoziierbar ist, läßt es sich bei den nichtmetallspezifischen mehr oder minder leicht abtrennen und durch ein anderes oder mehrere andere ersetzen. Zufolge dieser verschiedenen Wechselwirkungen der Metalle auf Enzyme und der Metalle untereinander erklären sich mannigfache Hemmungen und Aktivierungen von enzymatischen Prozessen durch Spurenelemente, von denen die folgende Tabelle (nach *Lang*) eine Auswahl zeigt:

Tabelle 3

Hemmung und Aktivierung von enzymatischen Prozessen durch Kationen
(nach *Lang*)

Enzym	Ba^{++}	Ca^{++}	Co^{++}	Cu^{++}	Fe^{++}	Fe^{+++}	Mn^{++}	Ni^{++}	Zn^{++}
Glyzylglyzin-dipeptidase			++				++		
Zysteinylglyzinase					++		++		
Prolidase		—	—				+		—
Arginase			+		+		+	+	
Oxalessigsäurekarboxylase		+					++	+	
Alkalische Phosphatase			+		+		+		+
Anorg. Pyrophosphatase	—		——	——	——	——	—		——
TPN-Phosphatase		+	—	—			+	—	—

++ = Aktivierung in einer Konzentration von 10^{-4} m und kleiner.
\+ = Aktivierung in einer Konzentration von 10^{-3} m.
—— = Hemmung in einer Konzentration von 10^{-4} m und kleiner.
— = Hemmung in einer Konzentration von 10^{-3} m.

Spurenelemente in der Nahrung

a) lebenswichtige Spurenelemente

Eisen:

Dieses Element nimmt bei einem Gesamtbestand von 4—5 g im menschlichen Organismus eine Mittelstellung zwischen Makroelementen und Spurenelementen ein. Es soll im Rahmen seiner Bedeutung in der Ernährung nur kurz gestreift werden, da hierüber schon vieles allgemein bekannt ist.

Gut die Hälfte, etwa 3 g Eisen, liegen im menschlichen Organismus gebunden an Hämoglobin und Myoglobin vor, der Rest ist enthalten in Ferritin, Hämosiderin, Transferrin, in den Zytrochromen, den Katalasen und Flavinenzymen.

Das Nahrungseisen wird mittels Salzsäure des Magens aus seinen organischen Verbindungen gelöst, unter Zuhilfenahme von Vitamin C unter den anaeroben Bedingungen des Magen-Darm-Rohres zu Fe^{2+} reduziert und mittels des in der Darmschleimhaut lokalisierten Ferritin dem Bedarf entsprechend resorbiert, um im Blut als Fe^{3+} vom Transferrin (= Siderophilin) zu den Eisenbedarfsstätten gebracht zu werden. Im allgemeinen werden höchstens 10% des Nahrungseisens, meist noch erheblich weniger, resorbiert und somit 1 mg täglich und weniger aufgenommen. Das als Hämoglobin und Myoglobin zugeführte Nahrungseisen ist infolge seiner festen Bindung für den Menschen kaum verwertbar.

Eine Eisenausscheidung erfolgt, abgesehen von Spuren im Harn und abgeschilferten Epithelzellen des Magen-Darm-Rohres, praktisch nicht. Die durch die Gallenwege ausgeschiedene Menge von etwa 0,2—1,5 mg pro Tag wird größtenteils rückresorbiert.

Recht bedeutsam sind dagegen die Eisenverluste durch die Menstruation mit 10—50 mg pro Periodenblutung, eine Menge, die in 2—4 Wochen gerade wieder resorbiert werden kann. Daraus erklärt sich die bekannte Tatsache, daß menstruierende Frauen sich sehr häufig im Zustand des Eisenmangels befinden. Schwangerschaft, Geburt und Laktation bedingen einen Eisenverlust von etwa 1000 mg.

Die wünschenswerte Normalzufuhr von 12 mg täglich ist im Wachstumsalter und bei menstruierenden und stillenden Frauen höher, nämlich mit 15 mg anzusetzen.

Diese Eisenmenge kann bei einseitiger Ernährung, z. B. bei reiner Milchkost oder Kohlenhydratkost ohne Vollkornerzeugnisse, unterschritten werden, wodurch früher mehr als

heute alimentäre Eisenmangelzustände zu erklären sind. Ein Mangel kann aber auch zustande kommen durch ungenügende Ausnutzung und Resorption (Erkrankungen des Magen-Darm-Rohres, insbesondere Achylie, soweit diese nicht eine Folge des Eisenmangels ist, Magenresektion, chronische Enterokolitis) und vermehrten Eisenverbrauch (Blutverluste, anabole Stoffwechselphasen, chronischer Infekt mit Abwandern des Eisens ins RES).

Das typische Symptom des manifesten Eisenmangels ist die Eisenmangelanämie. Der larvierte Eisenmangel dagegen, häufig bei Frauen während der Fertilitätszeit und bei schnellwachsenden Kindern, führt zu weniger augenscheinlichen Mangelzeichen. Objektive, aber nicht pathognomonische Symptome sind Fingernagelveränderungen, wie Brüchigkeit, Längs- und Querrillung, Weichheit, langsames Wachstum, weiter Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut, trophische Haarwachstumsstörungen, Haarausfall, atrophische Veränderungen der Schleimhaut des Magen-Darm-Rohres, mangelhaftes Körpergewicht und Anfälligkeit gegenüber banalen Infekten. Eindrucksvoll sind auch die subjektiven Krankheitszeichen, wie Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Herzklopfen und Appetitlosigkeit.

Die perorale Eisenbelastung, an unserer Klinik mit 264 mg Fe^{2+} und Fe^{3+} in Form von 4 Dragées Ferrlecit durchgeführt, vermag solche latenten Mangelzustände aufzudecken. Ein starker Serumeisenanstieg 3 Stunden nach der nüchtern durchgeführten Eisenverabreichung zeigt trotz vielleicht normalen Ausgangswertes den Eisensog der vom Bedarf gesteuerten Resorption und damit die Verarmung der Eisendepots und -verbrauchsstätten.

Kupfer, Zink, Mangan:

Alimentäre Mangelzustände dieser 3 Elemente sind beim Menschen nicht bekannt. Der Tagesbedarf liegt in einer Größenordnung von 2—6 mg. Diese 3 Spurenelemente haben eine große physiologische Bedeutung im Enzymstoffwechsel, das Kupfer außerdem bei der Pigmentbildung. Während Kupfer wie Eisen dem Neugeborenen als Depot mitgegeben wird und in der Muttermilch nur spärlich enthalten ist, wird das Zink in der Muttermilch, besonders im Kolostrum in einer Anreicherung von über 2000 γ% angetroffen.

Das Kupfer hat eine besondere Beziehung zum Eisen und fördert seine Mobilisation aus den Depots und seine Utilisation. Demzufolge kommt es beim experimentellen Kupfermangel und beim Weidevieh auf kupferarmen Böden zu einer mikrozytären hypochromen Anämie.

Mangan inaktiviert kupferhaltige Enzyme und bildet mit Kupfer Komplexe. Seine erhöhte Zufuhr wirkt also wie Kupfermangel.

Zink ist besonders bekanntgeworden durch seine Anreicherung im Pankreas und dessen Inselzellen und den Zinkgehalt des Insulins, der zwischen 0,2 und 3% schwankt, sich aber nicht quantitativ auf die Insulinaktivität auswirkt. Mit Dithizon, einem Zinkkomplexbildner, läßt sich ein experimenteller Diabetes erzeugen. Auch gewisse Anteile des Auges enthalten relativ große Zinkmengen, deren Funktion noch nicht geklärt ist.

Alimentäre Massenvergiftungen mit Kupfer durch übermäßig gegrüntes Gemüse, besonders Bohnen und Spinat, sind bis in die jüngste Zeit bekanntgeworden, ebenso mit Zink durch Aufbewahren saurer Speisen in verzinkten Behältern.

Kobalt:

Dieses Element wurde durch die Entdeckung als Baustein von Vitamin B_{12} sehr bekannt. Die mit dem Sammelnamen Vitamin B_{12} bezeichneten Kobalamine, deren erstentdeckter Vertreter das Zyanokobalamin ist, können nur von Mikroorganismen gebildet werden. Somit sind die Tiere z. T. auf deren Zufuhr durch die Nahrung, z. T. auf deren Bildung durch ihre eigenen Darmsymbionten, angewiesen. Die Wiederkäuer benötigen Kobalt zur Vitamin-B_{12}-Synthese durch ihre Rumenbakterien und erkranken auf kobaltarmen Weideböden an einer Kobaltmangelkrankheit. Der Mensch benötigt sehr wahrscheinlich außer Vitamin B_{12} kein Kobalt und scheidet das mit der Nahrung aufgenommene und in wenigen γ resorbierte Kobalt nach vorübergehender Speicherung in verschiedenen Organen mit Harn und Stuhl wieder aus. Größere Kobaltzufuhren führen zur Stimulation der Erythropoese und damit zur Polyzythämie, deren genaue Entstehungsweise in diesem Zusammenhang derzeit noch diskutiert wird. In der Klinik hat dies einen Niederschlag in Form der teils recht erfolgreichen Behandlung von Tumoranämien mit zusätzlichen Kobaltdosen gefunden (Kobaltferrlecit peroral und intravenös).

Jod:

Der Gehalt der Pflanzen an Jod, das für die Flora nur ein Begleitelement ist, wechselt nach Standort und ist somit im Meer relativ groß, auf Urgestein, z. B. im Schwarzwald, den Alpen und teilweise dem Alpenvorland, gering. Der Jodgehalt der Lebensmittel ist allgemein gering, bei Milch und Eiern relativ gut, bei Seefischen sehr gut, nämlich 1 γ/g (1 ppm). Das peroral aufgenommene Jod wird schon aus dem Magen resorbiert und setzt sich über die Blutbahn mit dem extrazellulären Raum ins Gleichgewicht. Von da aus gelangt es laufend in die Schilddrüse (2,5 %/Std.) und in den Harn (6 %/Std.). In der Schilddrüse findet es Verwendung zum Aufbau von Trijodthyronin und Thyroxin im Verband des Thyreoglobulins und wird schließlich als Kolloid gespeichert.

Der tägliche Jodbedarf des Menschen beträgt nach zahlreichen gesicherten Untersuchungen 150—200 γ. Ein Drittel des anfallenden, aus dem Stoffwechsel stammenden Jods wird wieder zur Biosynthese verwendet, weshalb die Thyreoidea mehr Jod verarbeitet als ihr von außen zugeführt wird.

Bei einer täglichen Jodaufnahme unter 100 γ kommt es zum Jodmangelkropf, bei hochgradigem Jodmangel zum Kretinismus. Nach den umfassenden Ergebnissen der neueren Literatur, insbesondere in Deutschland und in der Schweiz, ist der Jodmangel aber nur eine der Ursachen in der komplexen Ätiologie der Struma, über die hier nicht diskutiert werden kann. Eine überhöhte Jodzufuhr führt besonders schnell bei Anfälligen zur Hyperthyreose, eine Zufuhr über 5 mg tgl. bei Disponierten zu Kropf und Hypothyreosen.

Die sog. Kropfnoxen in Kohl und Sojabohnen konnten chemisch größtenteils aufgeklärt werden und sind verwandt mit den antithyreoidalen Substanzen Thioharnstoff und Thiourazil. Sie haben jedoch für die menschliche Ernährung keine praktische Bedeutung, da sie durch Kochen unwirksam werden. Offenbar liegen sie in der Pflanze in gebundener Form vor und bedürfen zu ihrer Freisetzung eines spezifischen Enzyms, das durch Erhitzen inaktiviert wird.

Die Beziehung des Jodmangels zum Auftreten des Kropfes geht u. a. hervor aus dem Jodgehalt des Trinkwassers, das in Kropfgegenden 0,1—2 γ/Liter, in kropffreien Gegenden 2 bis 15 γ/Liter enthält. Die große Problematik der Kochsalzjodierung besteht in der nicht zu unterschätzenden Gefahr der unkontrollierten Jodzufuhr auch bei nicht an Jodmangel leiden-

den oder jodempfindlichen Menschen, wenngleich man in USA mit einem Zusatz von 100 mg KJ zu einem kg Kochsalz, in England mit 50 mg KJ/1 kg und in der Schweiz mit 10 mg KJ/kg überzeugende Erfolge in der Kropfprophylaxe erzielen konnte.

Fluor:

Von diesem Spurenelement ist bisher, abgesehen von der Zeit des Embryonallebens und der ersten Lebensjahre, keine konkrete physiologische Funktion im menschlichen Organismus bekanntgeworden, obwohl Fluor in relativ reichlicher Menge als Fluorapatit im Knochen nachweisbar ist. Die Hauptfluorquellen für den Menschen sind Trinkwasser und Gemüsekochwasser.

Fluordosen von 1 mg/Liter im Trinkwasser erhöhen nach internationalen Erhebungen einwandfrei die Kariesresistenz. Bei 1,5 mg, noch deutlicher bei 2 mg/Liter kommt es jedoch schon zu Schädigungen, der sog. Fluorosis. Ihre Hauptsymptome sind Anomalien der Zahnstellung, Schmelzflecken der Zähne (sog. gesprenkelte Zähne, „mottled teeth") und Osteosklerose. Auch bei Tieren kommt diese Störung vor, etwa als „Aschenzahn" der isländischen Schafe. Die Fluorosis erklärt man sich heute durch eine Hemmwirkung des Fluors gegenüber verschiedenen Enzymen u. a. der alkalischen Phosphatase und durch antagonistische Beziehungen zum Kalzium.

In den Nahrungsmitteln sind nur geringe Fluormengen, im Tee dagegen relativ große Mengen enthalten. Der große Teeverbrauch in China und England zusammen mit dem Fluorgehalt des Trinkwassers werden für die dort häufig vorkommende Fluorosis verantwortlich gemacht, die in England in ganz bestimmten Gebieten endemisch ist. Die Zufütterung von chinesischem Tee läßt auch bei Ratten eine Fluorosis entstehen.

Die in den letzten 10 Jahren viel diskutierte und mancherorts schon eingeführte Trinkwasserfluorierung ist deshalb nur in Mangelgebieten zulässig, dort aber bei der Kariesprophylaxe erfolgreich.

Molybdän:

Das Molybdän ist lebensnotwendig, da es mit Eisen zusammen ein Bestandteil mancher Flavinenzyme ist. Der Bedarf der Ratte dürfte bei 0,2 γ/Tag liegen. Der Nahrungsbedarf des Menschen an Molybdän ist nicht bekannt, sicher aber sehr gering. Auch eine Mangelerkrankung hat man beim Menschen noch nicht feststellen können. Dagegen besteht die Gefahr der zu hohen Molybdän-Zufuhr mit toxischen Wirkungen, die durch kleine Kupfergaben verringert werden können. Eine „Molybdän-Überflußkrankheit" ist bekannt bei Weidetieren auf stärker molybdänhaltigen Böden, so in England, Kalifornien und Neuseeland. Diese Erkrankung („Teart") dürfte in Zusammenhang stehen mit der vom Molybdän bekannten Hemmung der alkalischen Phosphatase. Sie ist gekennzeichnet durch eine Osteoporose, verringerte Milchleistung und schwerste Diarrhoen.

Selen:

Dieses Spurenelement verhindert, wie deutsche und amerikanische Autoren zeigen konnten, die alimentäre Lebernekrose der Ratte, die man etwa mit Magermilchtrockenpulver erzeugen kann.

Die wirksame Schutzdosis liegt bei 13 γ in 100 g Futter, bzw. 0,16 γ Natriumselenit subkutan oder bei 0,4 γ/Tag per oral (*Fink*, mündliche Mitteilung). Es ist in dieser Richtung 500mal so wirksam wie Vitamin E oder 25 000mal so wirksam wie Zystin. Bei 30—40 γ% in der Nahrung kommt es jedoch schon zu toxischen Erscheinungen.

b) Begleitspurenelemente:

Als typische Beispiele hierfür seien genannt das Alkali Rubidium als regelmäßiger Begleiter von Kalium oder Lithium als Begleiter von Natrium. Auch die Edelgase, die mit der atmosphärischen Luft eingeatmet werden, gehören hierher, wenngleich ihr einatomiges Vorkommen, ihre Reaktionsträgheit und ihre geringe Löslichkeit in Wasser und Körpersubstanz nur minimalste Anteile im menschlichen Körper wahrscheinlich machen.

Das Vorkommen und der qualitative und quantitative Nachweis im menschlichen Körper beweist noch nicht ihre Lebenswichtigkeit. So wie man erst in jüngster Zeit das Kobalt, das bis dahin in seiner Funktion ungeklärt war, als Baustein von Vitamin B_{12} und somit als lebenswichtig erkannte, wird man sicher in der Zukunft noch anderen heute als Begleitelemente bezeichneten Spurenelementen lebenswichtige Funktionen nachweisen können.

Die Forschung hat hier mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen. So ist der quantitative Nachweis dieser Stoffe im Organismus oder in organischen Substanzen an spurenfreies Arbeiten gebunden. Die chemische Analyse muß mit sog. analysenreinen Reagenzien durchgeführt werden, die aber trotzdem oft noch mehr von dem betreffenden Element enthalten als man im Organismus anzutreffen hofft. Die normalen Glasgeräte geben zudem Spuren bestimmter Elemente ab, und selbst das Austauscherwasser ist nach eigenen Erfahrungen nicht absolut sauber, wie man allgemein anzunehmen pflegt. Eine Hauptschwierigkeit stellen auch die den chemischen Nachweis störenden Beimengungen anderer Elemente dar. Die emissionsspektrographische Bestimmung wiederum muß trotz relativer Selektivität in dem geforderten minimalen Bereich mit großen Fehlerbreiten rechnen.

Die Schwierigkeiten der Ernährungs- und Bilanzversuche bestehen in der Zubereitung einer von diesem Element sicher freien Kostform mit der Gefahr der Denaturierung der Nahrung und eines dadurch unabsichtlich gesetzten Nahrungsschadens. Auch die sichere Fernhaltung des betreffenden Elementes aus der Umgebung der Tiere ist bei ihrer Haltung äußerst kompliziert.

Welch einen Aufwand allein die Abtrennung störender Metallionen bei der von uns durchgeführten Bestimmung von Aluminium im menschlichen Serum erfordert, geht aus folgender Abbildung hervor:

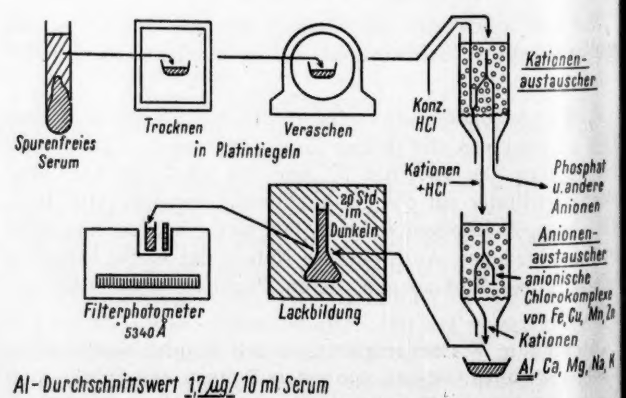


Abb. 1: Aluminium-Bestimmung im Serum mit Eriochrom-Zyanin-R und Ionenaustauschern (nach Seibold).

c) Unerwünschte Spurenelemente:

Die Zivilisation und der Bevölkerungszuwachs mit der Steigerung des Nahrungsverbrauches brachten auch eine enorme „Verunreinigung" der Nahrungsmittel mit den sog. unerwünschten Spurenelementen mit sich. Von „toxischen" Spurenelementen kann man in diesem Zusammenhang nicht sprechen, da alle Spurenelemente, auch die lebenswichtigen, von bestimmten Konzentrationen an mehr oder minder toxisch wirken.

Die Ursachen dieser Einschleppung unerwünschter Spurenelemente in die Nahrung sind abgesehen von besonderen Konstellationen unzweckmäßige Maßnahmen bei der Gewinnung, der Aufbereitung, der Konservierung und dem Transport der Lebensmittel. Im besonderen Maße spielt dabei die besorgniserregende Verunreinigung von Wasser und Luft eine Rolle. Während es unmöglich ist, Fragen der Trinkwasserhygiene in diesem Rahmen auch nur anzuschneiden, soll auf die Luftverunreinigung ganz kurz eingegangen werden, ohne dabei das Vortragsthema zu verfehlen.

Die **Luftverunreinigung** stellt ein Schmutzplankton dar, das einerseits lungengängig ist und andererseits zu einer Verschmutzung der Lebensmittel vom Hersteller bis zum Verbraucher führt, indem es unaufhaltsam in Betriebe der Lebensmittelindustrie und des Handels und in Wohnungen eindringt. Es regnet in Form von Staub und Flugasche ununterbrochen auf menschliche Siedlungen, besonders der Industrie- und Großstädte herab bzw. entsteht in ihnen selbst. *Portheine*, der sich neben vielen anderen mit diesem Problem sehr beschäftigt hat, bringt interessante Einzelheiten, von denen ich kurz einige anführen darf:

Der Flugascheniederschlag beträgt bei Industriegroßstädten pro Quadratkilometer und Monat 30 Tonnen und mehr, also auf ein Haus von 10 × 10 m Fläche 3 kg pro Monat.

In den USA wurden in Stadtluftanalysen in Nähe der Schwerindustrie 20 γ Metallgesamtgehalt pro Kubikmeter mit 20 verschiedenen Elementen nachgewiesen.

In Deutschland wurden 1955 durch Energieproduktion 900 000 Tonnen Schwefeldioxyd in die Luft geblasen, und 1956 von Kraftfahrzeugen ein unverdünntes Rohabgasvolumen entleert, das als akut toxischer Abgassee die Gesamtfläche der Bundesrepublik 75 cm hoch bedeckt.

In der lungengängigen Flugasche konnten außer Blei, Quecksilber und Arsen auch beträchtliche Mengen radioaktives Kadmium festgestellt werden, das organotrope Beziehungen zur Niere und eine starke γ-Strahlung aufwies.

In der Schweiz schleuderten im Jahre 1955 Fahrzeuge einen Bleiberg von 165 000 kg als feinstes Aerosol durch den Auspuff in die Luft. 1958 waren es bereits 500 000 kg *(Fatzer)*.

Blei:

Akute Vergiftungen mit diesem unerwünschten Spurenelement sind insbesondere dank gewerbehygienischer Maßnahmen selten geworden, die latenten, chronischen Intoxikationszustände aber immer noch zu befürchten. Früher gab es nicht selten alimentäre Vergiftungen durch bleihaltiges weiches Trinkwasser infolge mangelhafter Kalksalzimprägnation der Bleirohrinnenflächen oder durch bleihaltige Metalloberflächen, die in Verpackungen oder Gefäßen mit Lebensmitteln in Berührung kamen. Heute dürfte die aerogene Zufuhr der wichtigste Weg der Bleiintoxikation sein, insbesondere als Aerosol der Auspuffgase, die von bleihaltigem Benzin herrühren. Dieses lungengängige Blei (Bleitetraäthyl) ist mindestens zehnfach toxischer als das Darmblei. Die Wirkung der Milch ist in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben, da sie, wie lange bekannt, die Bleidepots besonders des Skelettes kontinuierlich zu verringern vermag.

Quecksilber:

Dieses Element durchwandert derzeit mit etwa 5 γ täglich normalerweise den Zivilisationsmenschen. Mit der Nahrung wird es z. B. in Form von Saatgutbeizmitteln und Schädlingsbekämpfungsmitteln auf holländischen Gurken und Äpfeln zugeführt. Bei empfindlichen Menschen können bereits 20 γ täglich krankheitserzeugend wirken.

Arsen:

Dieses Element wurde früher bekanntlich im Weinbau viel verwendet. Moselweine enthielten vor dem Verbot von Arsen als Schädlingsmittel beispielsweise 1937/38 15, maximal 82 mg Arsendioxyd pro Liter. Heute stellt die Inhalation von Zigarettenrauch die wichtigste Form der Arseneinverleibung dar.

Gehalt der Nahrungsmittel an Spurenelementen:

Folgende Tabelle (nach *Lang*) gibt eine Übersicht über den Gehalt der Nahrungsmittel an den wichtigsten lebensnotwendigen Spurenelementen.

Die wichtigste Frage, die ich im Rahmen dieser Ausführungen zu beantworten habe, ist die, ob die normale Ernährung den Bedarf des Menschen an Spurenelementen mit Sicherheit deckt und ob nicht auch die Gefahr eines latenten Spurenelementmangels besteht. Folgende Tatsachen lassen zunächst an eine Verarmung der Alltagsernährung an Spurenelementen denken:

1. Es besteht die Möglichkeit, daß die für die tierische oder menschliche Ernährung bestimmten Pflanzen infolge der zunehmenden Intensivierung der Landwirtschaft schon latente Spurenelementmangelzustände aufweisen, die man an der Pflanze nicht ohne weiteres erkennen kann, da manche für den tierischen Organismus lebenswichtigen Spurenelemente bei der Pflanze bloß unwichtige Begleitelemente sind.

2. Die Lebensgewohnheiten des Zivilisationsmenschen, insbesondere die zunehmende Intensivierung der Verkehrsmittel und Mechanisierung der Berufsarbeit bringen eine wesentliche Verringerung der körperlichen Bewegung mit sich und veranlassen dadurch eine ganz deutliche Abkehr von ballastreicher Kost sowie eine Verringerung des Kalorienbedarfes. Dadurch werden eine Reihe von Lebensmitteln, die Spurenelemente in mittlerem Umfang enthalten, durch industriell bearbeitete und konzentrierte Lebensmittel ersetzt.

3. Die zunehmende industrielle Bearbeitung ist notwendigerweise mit einer Reinigung und Verfeinerung der Lebensmittel verbunden und mindert somit deren Gehalt an Spurenelementen.

4. Die Vorbehandlung von Nahrungsmitteln mit Wasser oder Dampf bei der Vorbereitung zur küchentechnischen Verarbeitung oder bei der Zubereitung in Großküchen führt zu einer deutlichen Herauslösung der Spurenelemente aus ihrem natürlichen chemischen Verband und damit ebenfalls zu ihrer Verarmung.

Trotz dieser sicher gewichtigen Argumente ist nach allen wissenschaftlichen Unterlagen, die uns heute zur Verfügung stehen, auch heute noch kein alimentärer Mangel an Spurenelementen zu befürchten, allerdings mit Ausnahme von Eisen bei den obengenannten Menschengruppen und von Jod in bestimmten landschaftlichen Gebieten.

Tabelle 4 (nach *K. Lang*)

Konzentration von Spurenelementen in Lebensmitteln ppm = γ je g oder mg je kg

Gehalt	Eisen	Kupfer	Zink	Mangan	Jod
Gering	0—10 ppm Frisches Obst, frische Gemüse, Weißbrot, Teigwaren, Kartoffeln, Reis, Milch, Käse, Fette, Zucker	0—0,5 ppm Milch, Käse, Fette, Zucker	0—2 ppm Milch, Käse, Fette, frisches Obst, Zucker	0—0,5 ppm Milch, Käse, Fette, die meisten Obstarten, Zucker	0—0,03 ppm Frische Gemüse, frisches Obst
Mäßig	10—50 ppm Vollkornerzeugnisse, Hafererzeugnisse, Fleisch, Fische	0,5—2 ppm Frisches Obst und die meisten frischen Gemüse, Weißbrot, Teigwaren, Eier, Fische, Fleisch	2—8 ppm Grüne Gemüse, Tomaten, Karotten, Kartoffeln, Fleisch, Fische	0,5—2 ppm Frische Gemüse, Fleisch, Kartoffeln	0,03—0,06 ppm Fleisch, Milch, Süßwasserfische
Gut	50—100 ppm Trockene Hülsenfrüchte, Kleie, Eigelb	2—10 ppm Vollkornerzeugnisse, Hafererzeugnisse, trockene Hülsenfrüchte, Trockenobst	8—20 ppm Vollreis, Eier	2—10 ppm Weißbrot, Bananen, Feigen, grüne Erbsen, Leber	0,06—0,12 ppm Eier
Sehr gut	über 100 ppm Leber, Tee, Kakao	über 10 ppm Kaffee, Tee, Kakao, Hefe, Leber, Tomatenpüree	über 20 ppm Vollkornerzeugnisse, Hafererzeugnisse, getrocknete Hülsenfrüchte, Trockenobst, Leber, Tee, Kakao	über 10 ppm Vollkornerzeugnisse, Hafererzeugnisse, trockene Hülsenfrüchte, Tee, Kakao	über 0,12 ppm Meerfische

Die folgende Tabelle

Tabelle 5

Spurenelemente im menschlichen Blut und in der Kuhmilch in γ% (nach *Lang*)

Element	Serum = S Vollblut = V		Kuhmilch
Aluminium	S	17	Spur bis 20
Brom	S	0,7—1,6	0,5—1,5
Fluor	V	50—100	5—50
Jod	S	10—12	5—10
Kobalt	S	0,4—1,4	5—10
Kupfer	S	110	10—20
Mangan	V	0,17	1—6
Molybdän	V	2—7	3,0—3,6
Zink	S	200	300—400
Eisen	S	110	75

zeigt vergleichsweise den Spurenelementgehalt im menschlichen Blut und in der Kuhmilch und weist darauf hin, daß lediglich bei Kupfer und Eisen mit der Kuhmilch relativ geringe Mengen angeboten werden. Das dem Säugling mitgegebene Depot an Kupfer und Eisen reicht nur für die ersten Lebensmonate aus und erfordert dann eine entsprechende Ergänzung der Milchnahrung durch Zusatzkost als bekannte pädiatrische Forderung.

Folgerungen:

Die Frage lautet: Soll man die Alltagsernährung mit Spurenelementen anreichern?

Hier setzt eine ausgiebige Propaganda der Nahrungs- und Arzneimittelindustrie ein, die größtenteils völlig zu Unrecht betrieben wird. Eine Anreicherung mit Spurenelementen ist im günstigsten Falle — abgesehen von Jod und Eisen — wirkungslos, im übrigen aber als gefährlich zu bezeichnen. Die Alltagsernährung ist für den gesunden Menschen bestimmt, während die Diät den Kranken gesund, manchmal auch den Gesunden krank macht. Deshalb soll die normale Ernährung — und das tut sie auch — einem Spurenelementmangel nur vorbeugen, während einzelne Mangelkranke gezielt ärztlich zu behandeln sind.

Die Professoren *Lang, Diemair* und *Cremer* lehnen mit Recht in einem kürzlich erschienenen Gutachten eine unkontrollierte Zugabe von Spurenelementen zu Lebensmitteln des normalen Bedarfes ab, da sie folgende Gefahren birgt:

1. Die Spanne zwischen erwünschter Zufuhr und toxischer Wirkung ist bei manchen Elementen, wie vorher angeführt, sehr gering.

2. Die gegenseitige Beeinflussung, die Potenzierungen, Konkurrenzen und sonstige Interaktionen der Spurenelemente sind noch nicht klar übersehbar.

3. Die Nahrungsmittel können dadurch keinesfalls verbessert, wohl aber in ihrer Wertigkeit gemindert werden, und zwar nicht nur in ihren Anteilen an biologisch wertvollem Material wie Proteinen und Vitaminen, sondern auch durch Veränderungen des Aussehens, des Geschmackes und der Haltbarkeit. Besonders Eisen und Kupfer sind gefährlich durch eine Beschleunigung der Oxydation und durch ihre katalytische Wirkung auf sonstige chemische Umsetzungen.

4. Die genannten Gefahrenmomente sind dann besonders gegeben, wenn zur Anreicherung die reinen Metallsalze verwendet werden, während die Lebensmittel natürlicherweise die Metalle in Komplexverbindungen enthalten.

Schrifttum: Lang, K.: Biochemie der Ernährung, Steinkopff, Darmstadt (1957). — Lang, K., Diemair, W., Hufnagel, E u. Cremer, H. D.: Die Bedeutung der Spurenelemente in Lebensmitteln (Gutachten), B Behrs Verlag, Wiesbaden-Berlin (1959). — Ammon, R.: Mainzer Kongreßvorträge der DGE, 1957, S. 99, Umschau-Verlag, Frankfurt a. M. (1957). — Portheine, F.: Mainzer Kongreßvorträge der DGE (1957), S. 117. — Seibold, M.: Z. anal. Chem., im Druck (1959).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. M. Seibold, I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1.

DK 613.2 : 576.8.095.337

Aus der Universitäts-Hautklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. *J. Hämel*):

Erkennung, Behandlung und Verhütung männlicher Fertilitätsstörungen

von WERNER KIESSLING

Zusammenfassung: Unter Berücksichtigung 505 eigener Fälle wird zur Erkennung, Behandlung und Verhütung männlicher Fertilitätsstörungen Stellung genommen. Schwerpunkte der zukünftigen Arbeit auf dem Gebiet der Andrologie sollten sein: Erziehung der Patienten zur Ausdauer in der Behandlung, Verhütung von Fertilitätsstörungen durch rechtzeitige und fachgerechte Behandlung aller Erkrankungen und Verletzungen der männlichen Zeugungsorgane, Schutz vor Hodentraumen, Vorsicht bei Operationen, wie Herniotomien, häufigere Durchführung von homologen Inseminationen bei Oligozoospermien, Anastomosenoperationen bei Verschlußaspermien.

Summary: The problems of recognizing, treating and preventing male fertility disturbances are discussed, taking into consideration 505 own cases of the author. Special emphasis in the field of andrology should be placed on the following points in future work: educating the patient as to treatment endurance, prevention of fertility disturbances by timely and appropriate treatment of all diseases of male sex organs and injuries to them; protection against testicle traumas, care during surgery, such as herniotomy, frequent administration of homologous inseminations in cases of oligozoospermia, anastomosis operations in cases of sperm blockage.

Résumé: Compte tenu de 505 cas enregistrés personnellement, l'auteur prend position quant à l'identification, au traitement et à la prophylaxie de perturbations de la fécondité de l'homme. Les points essentiels dans le domaine de l'andrologie devraient être: éducation des malades en vue de les rendre persévérants dans le traitement, prophylaxie des perturbations de la fécondité au moyen d'un traitement, institué à temps et sous la direction d'un spécialiste, de toutes les affections et lésions des organes virils de procréation, protection contre les traumatismes testiculaires, précautions au cours des interventions chirurgicales, telles qu'herniotomies, pratiques plus fréquentes d'inséminations homologues dans les oligospermies, opérations d'anastomoses dans les obturations des voies spermiques.

Von der Feststellung *Anton Schlemmers* (1877), daß bei scheinbar gesunden, beischlaf- und ejakulationsfähigen Männern in der Samenflüssigkeit die Samenzellen völlig fehlen können, führte ein weiter Weg zur heutigen obligatorischen Untersuchung des Ehemannes bei steriler Ehe. Vielleicht ist diese Entwicklung noch nicht abgeschlossen. Der Vorschlag, eine Untersuchung des Mannes vor jeder Ehe in den Rahmen einer allgemeinen **Ehetauglichkeitsuntersuchung** einzufügen (*Jordan* u. a.), scheint uns einer Diskussion wert zu sein. Manche Konflikte in kinderlosen Ehen könnten dann verhütet werden.

Neben der Forderung einer unumgänglichen Untersuchung des Ehemannes bei nicht erfülltem Kinderwunsch spielt die Frage danach, w e r diese Untersuchung durchzuführen habe, eine zweitrangige Rolle. Sie ist zu einem großen Teil von den jeweiligen örtlichen Verhältnissen abhängig. In Deutschland kann im allgemeinen eine zunehmende Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Andrologen (in der Regel Dermatologen, selten auch Urologen) festgestellt werden. Dies entspricht auch der Zielsetzung der 1958 gegründeten Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität im Rahmen der International Fertility Association (IFA). Nur wenige Gynäkologen ziehen es vor, die andrologische Untersuchung selbst durchzuführen, um die Sterilitätsbehandlung in einer Hand zu lassen.

Herrn Prof. Dr. Dr. J. H ä m e l zum 65. Geburtstag gewidmet.

Es sprechen aber mehrere Gründe dafür, den Andrologen in die Untersuchung und Behandlung des Ehemannes einzuschalten:

1. Er verfügt zweifellos über die größere Erfahrung in der Erkennung und Behandlung sämtlicher Erkrankungen der männlichen Zeugungsorgane. 2. Ihm stehen spezielle Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zur Verfügung, die über den Rahmen einer gynäkologischen Klinik oder Praxis hinausgehen, wie Ejakulatkulturen, Fruktosebestimmungen, Hodenbiopsien, Varikozelen-, Hydrozelen-, Phimosen- und Anastomosenoperationen. 3. Gerade in der wichtigen Verhütung von Fertilitätsstörungen ist eine Beratung und Behandlung durch den Andrologen unerläßlich, denn sie muß ja einsetzen, bevor der Gynäkologe überhaupt konsultiert wurde. Bei einer Reihe von Fällen mit Orchitis, Epididymitis, Prostatitis, Vesikulitis, Hydro- und Varikozele und vielleicht sogar Kryptorchismus und sekundärem Hypogonadismus kann durch rechtzeitige fachgerechte Behandlung eine Zeugungsunfähigkeit verhütet werden. Im eigenen Krankengut sind von 505 untersuchten Männern 134 (26,5%) völlig und bleibend zeugungsunfähig und weitere 73 (14,0%) infolge hochgradiger Oligozoospermie ebenfalls kaum zeugungsfähig (siehe Tabelle 2).

Zu überlegen wäre, ob bei der wachsenden Bedeutung dieser Probleme nicht auch in Deutschland die Gründung von Fertilitätszentren, wie sie nicht nur in USA, sondern ebenso bereits in Israel und der CSR bestehen, im Interesse einer Ko-

ordinierung von Praxis und Forschung zweckmäßig sein könnte.

Eine Schlüsselstellung in der Sterilitätsbehandlung nimmt jedoch immer der praktische Arzt ein, der nicht nur die notwendigen Fachuntersuchungen, sondern auch die Durchführung und Überwachung der verordneten Behandlungsmaßnahmen und Kontrolluntersuchungen veranlassen soll. Durch seine Vertrauensstellung ist er in der Lage, einen Einfluß auf die Ehepaare und besonders die Ehemänner auszuüben. Diese zeigen nämlich oft während der Behandlung wenig Ausdauer, und Behandlungsversager sind teilweise darauf zurückzuführen. Wir haben bereits früher darauf hingewiesen *(Kiessling)*, daß nur wenige Patienten sich zu den dringend erforderlichen Kontrolluntersuchungen einfinden oder die Behandlung im notwendigen Maß fortsetzen.

Von 505 untersuchten Männern fand sich die überwiegende Mehrzahl von 398 (78%) nur zu einer einmaligen Untersuchung ein. 68 ließen sich zweimal, 23 dreimal, 7 viermal und nur Einzelfälle häufiger untersuchen. Unter diesen Umständen ist natürlich auch die Beurteilung der Behandlungserfolge erschwert oder unmöglich gemacht. Gerade bei den leichten Oligozoospermieformen kann aber nach anfänglichem Mißerfolg bei konsequenter Behandlung oft noch ein therapeutischer Erfolg erzielt werden. In diesem Sinne muß der Hausarzt auf seine Patienten einwirken.

Im folgenden sollen an Hand 505 eigener Fälle praktische Hinweise auf Erkennung, Behandlung und Verhütung von Fertilitätsstörungen gegeben werden. Bezüglich der Einzelheiten über den Untersuchungsgang sei auf einschlägige Arbeiten und Buchkapitel von *Doepfmer, Hauck, Joël, Jordan, Kimmig, Nikolowski, Schirren, Schmerold, Schönfeld* und anderen verwiesen.

Bei der Erhebung der **Vorgeschichte** ist besonderes Augenmerk auf Erkrankungen und Traumen der Zeugungsorgane zu richten. Genaue Aufzeichnungen darüber sind nicht nur wegen möglicher forensischer Bedeutung empfehlenswert, sondern zur Beurteilung der Samenbefunde wichtig. Während z. B. eine unkomplizierte Gonorrhoe der vorderen Harnröhre nie eine Rückwirkung auf die Zeugungsfähigkeit hat, müssen wir bei doppelseitiger gonorrhoischer Nebenhodenentzündung fast in 90% der Fälle mit der Entstehung einer bleibenden Zeugungsunfähigkeit durch Verschlußaspermie rechnen, und selbst bei klinisch einseitiger Epididymitis ist dies möglich, weil der kontralaterale Nebenhoden ohne feststellbare Symptomatik mitbefallen sein kann. Histologische Untersuchungen von *Dietz* zeigen, daß bei unspezifischen Nebenhodenentzündungen sogar das Parenchym klinisch scheinbar unbeteiligter Hoden geschädigt sein kann.

Von den 46 eigenen Fällen mit Verschlußaspermie sind 11 gonorrhoischer Herkunft, 28 Folge von unspezifischen, tuberkulösen oder traumatisch entstandenen Nebenhodenentzündungen, 6 nach Vasoligatur und 1 Mißbildung.

Weiter muß neben der Sexualanamnese gezielt nach Infektions- oder Allgemeinerkrankungen und Operationen gefragt werden, die erfahrungsgemäß einen Einfluß auf die Hodenfunktion haben oder die Hoden und Nebenhoden im Verlauf mitergreifen können, z. B. Malaria, Typhus, Fleckfieber, Morbus *Bang*, Hepatitis, Tuberkulose, Mumps, Dystrophie. Besonders bei Mumps im zeugungsfähigen Alter kommt es bekanntlich häufig zu einer ein- oder doppelseitigen Orchitis, die neuerdings mit kombinierter Kortikosteroid-Antibiotikabehandlung beeinflußbar sein soll. Nach jeder ein- oder doppelseitigen Mumpsorchitis bei Erwachsenen sind Spermakontrollen angezeigt.

Die **klinische Untersuchung** hat den Allgemeinbefund, besonders die sekundären Geschlechtsmerkmale und die Zeugungsorgane zu berücksichtigen. Man hüte sich aber davor, aus dem palpatorischen Hodenbefund definitive Rückschlüsse auf deren Funktion zu ziehen, eine Auffassung, die weit verbreitet zu sein scheint, wie wir u. a. einer Bemerkung von *Overzier* entnehmen. Auch kleine Hoden können funktionell einmal normal sein. Mit größerer Berechtigung könnte aus der Feststellung derber Indurationen in beiden Nebenhoden — meist finden sie sich im Schwanzteil nach abgelaufenen Entzündungen oder traumatischen Schädigungen — auf eine Okklusionsaspermie geschlossen werden. Richtiger ist es in jedem Fall, kein Urteil ohne Samenuntersuchung und gegebenenfalls histologische Hodenuntersuchung abzugeben. Daß die Prostatagröße von der androgenen Funktion der *Leydig*schen Zwischenzellen abhängig ist, wird noch nicht allgemein beachtet.

Über die zweckmäßigste Art der **Samengewinnung** gehen die Meinungen auseinander. Durch Masturbation wird zwar ein unverfälschtes Untersuchungsmaterial gewonnen, doch gibt es zwei Gegengründe: 1. Durch die unnatürliche und oft mit Widerstreben ausgeführte Manipulation wird eine wesentlich geringere Samenmenge als bei einer Kohabitation gewonnen, wie u. a. *Dorn* nachwies. Das kann zu Trugschlüssen führen. 2. Gelegentlich stehen einer Masturbation ethische, religiöse und psychologische Gesichtspunkte entgegen. Aus diesen Gründen wird neuerdings wieder, auch von *Doepfmer* sowie *Kimmig*, einer Samengewinnung durch Coitus condomatus mit besonderen Naturinkondomen der Vorzug gegeben. Die früher bekannten ungünstigen Rückwirkungen auf die Samenqualität sollen bei Naturinkondomen entfallen. Am zweckmäßigsten wird man, wie *Dorn*, das Kondomejakulat sofort in ein steriles verschließbares Gefäß umfüllen lassen, wenn das Ejakulat nicht in der Klinik gewonnen werden kann, was wegen der sofortigen Beurteilung der Konsistenz günstiger ist. Von einer Samengewinnung durch Coitus interruptus ist nach wie vor abzuraten. Vor der Untersuchung ist eine 3—5tägige Karenz zu fordern.

Tabelle 1
Spermiogramm, Normalwerte

Menge: über 1,5 ccm	Geruch: kastanienblütenartig
Konsistenz: zähschleimig-gelatinös, oft klumpig	pH: 7,0—8,0
	Verflüssigung in 15—30 Minuten
Nativpräparat: stärkstes Trockensystem über 300 Samenzellen wenig Prostatazellen	lebhaft bewegliche Sp. 80%
	träge bewegliche Sp. 10%
	unbewegliche Sp. 10%

Zählkammer: über 60 Millionen Spermien pro ccm

Spermiozytogramm: (gefärbtes Ausstrichpräparat)

Normale Spermien	85%
Degenerativformen:	10%
Zellen der Spermiogenese:	5%

Fruktosebestimmung nach *Seliwanov/Roë:* über 150 mg%

2—6 Stunden später: deutlicher Abfall, sog. Fruktolyse

In Tabelle 1 sind die für praktische Bedürfnisse wichtigsten und ausreichenden makroskopischen, mikroskopischen und biochemischen **Samenbefunde** mit den von der Mehrzahl

der Andrologen anerkannten Normwerten eingetragen. Leider ist bisher weder hinsichtlich der Untersuchungsmethoden noch einer Auswertung der Ergebnisse eine Standardisierung — analog etwa den Blutstatuswerten — gelungen. So kommt es, daß z. B. manche Autoren, wie *Schmerold*, die Samenzellen in der *Fuchs-Rosenthal*schen Zählkammer auszählen. Dabei müßten aber nach den Berechnungen von *Hauck* bei einem Ejakulat von 60—200 Millionen Spermien pro ccm 19 200 bis 64 000 Zellen ausgezählt werden. In der Regel wird deshalb die *Thoma-Zeiß*sche Zählkammer bevorzugt, wobei die Auszählung von zweimal 256 kleinen Quadraten zu $^1/_{400}$ qmm eine ausreichende Genauigkeit ergibt. Die Verdünnung 1:10 oder 1:20 des Ejakulats mit physiologischer NaCl-Lösung oder — bei zähschleimiger Konsistenz mit mangelnder Verflüssigung — mit 2% Kaliumaluminatlösung muß bei der Errechnung des Wertes pro ccm berücksichtigt werden. Bei der Beurteilung des Nativpräparates ist an die unterschiedliche Vergrößerung der Mikroskope je nach Okular und Objektiv zu denken, und es sind hierüber möglichst Angaben zu machen.

Ein Verfahren, in scheinbar a- oder azoospermischen Ejakulaten durch eine serologische Technik mit Antispermaserum doch vereinzelte Spermatozoen nachzuweisen, beschrieb kürzlich *Adam*. Es ist einer Nachprüfung wert.

Für die Messung der Beweglichkeit der Samenzellen gibt es bisher noch keine befriedigende objektive Methode, die eine breite Anwendung in der Praxis finden könnte. Vorschläge stammen u. a. von *Botella Llusiá* (sog. Progressionstest) und *Sillö*, der bei abgegrenzter Strecke auf dem Objektträger die Durchlaufzeit der Spermien mit einer Stoppuhr mißt.

Die Prüfung der Invasionsfähigkeit von Spermien erlaubt der sogenannte Invasionstest nach *Miller-Kurzrock*. Auf dem Objektträger wird das Eindringen der Samenzellen in Zervixsekret einer nachweislich fertilen Frau beobachtet.

Von vielen angegebenen Färbeverfahren der Ausstrichpräparate haben sich besonders diejenigen mit Hämalaun-Eosin, Hämatoxylin-Eosin, Azur-Eosin und Brillantkresylblau durchgesetzt, die sowohl reife Samenzellen als auch ihre Vorstufen, die Zellen der Spermiogenese, ausreichend anfärben. Die Vitalfluorochromierung mit Acridinorange zur Unterscheidung lebender und toter Samenzellen erwies sich als unbrauchbar *(Kiessling)*, bewährt hat sich aber zu diesem Zweck die Färbung mit 1% bläulichem Eosin *(Joël* und *Kwiat, Kiessling, Schirren)*. Nur tote Spermien nehmen den Farbstoff an.

Auf die **zweimalige** Fruktosebestimmung im Spermaplasma kann nicht mehr verzichtet werden. Wir wissen vor allem durch die Untersuchungen von *Kimmig* und *Schirren*, daß Männer mit normalen quantitativen Spermawerten, aber abnorm niedriger Fruktose zeugungsunfähig oder nur bedingt zeugungsfähig sein können. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine idiopathische postpuberale *Leydig*-Zellinsuffizienz. Der Fruktosespiegel — direkt abhängig von der Testosteronproduktion der *Leydig*-schen Zwischenzellen — steigt nach Choriongonadotropin *(ICSH)* — und Testosterongaben an. Mit täglichen peroralen Gaben von 5—10 mg Methyltestosteron über Monate gelingt es nach *Kimmig* und *Schirren*, bei diesen Patienten die Zeugungsfähigkeit herzustellen.

Während die gefährliche und unergiebige Hodenpunktion von allen Andrologen abgelehnt wird, hat sich die **Hodenbiopsie** mit anschließender histologischer Untersuchung des Hodengewebes allgemein durchgesetzt. Wir bevorzugen eine 2—3tägige stationäre Aufnahme der Patienten, andere führen sie ohne Komplikationen seit Jahren ambulant durch. Sie ist bei allen Aspermie-Azoospermieformen angezeigt und sollte auch vor der Behandlung einer hochgradigen Oligozoospermie stehen, weil sie möglicherweise über das zu verwendende Hormon Aufschluß geben kann.

Bei allen Formen von Hypogonadismus (kleine Hoden) und Hypogenitalismus (kleiner Penis) kann auf **Hormonanalysen im Urin**, insbesondere eine Bestimmung der 17-Ketosteroide mit chromatographischer Auftrennung der einzelnen Fraktionen und Bestimmung der Gonadotropine, nicht mehr verzichtet werden. Die Unterscheidung eines primären (hypergonadotropen) von einem sekundären (hypogonadotropen) Hypogonadismus wird dadurch ermöglicht. Es kommt aber bei diesen Bestimmungen darauf an, daß die benötigten 24-Stunden-Urinmengen auch wirklich verlustlos gesammelt werden. Unsere Erfahrung zeigt, daß dies selbst bei gewissenhaften Patienten ambulant kaum möglich ist. Deshalb empfiehlt sich eine mehrtägige stationäre Aufnahme. Bei dieser Gelegenheit wird im allgemeinen auch die Hodenbiopsie durchgeführt.

Eine weitere oft für die Einordnung des Krankheitsbildes entscheidende Untersuchungsmethode ist die **zellkernmorphologische Geschlechtserkennung** aus angereicherten Blutausstrichen („drumsticks"), Mundschleimhautabstrichen, dem Stratum spinosum der Haut, den *Leydig*-Zellen (sog. Geschlechtschromatine). Bei jeder Aspermie muß sie zwecks Ausschluß oder Erkennung eines *Klinefelter*-Syndroms durchgeführt werden (Literatur bei *Kiessling* und *Hienz, Schirren* und *Jänner* u. a.). Diese Patienten sind nämlich chromatinpositiv, d. h. genetisch weiblich bzw. „chromosomale Intersexe" mit einer für sie kennzeichnenden Geschlechtschromosomenformel XXY (statt 46 haben sie 47 Chromosome). Sie sind bleibend zeugungsunfähig, eine Behandlung kann höchstens bei Bedarf in Testosterongaben bestehen.

In der Auswertung und Bezeichnung der erhobenen Befunde sind wir aus Gründen der Übersichtlichkeit, Didaktik und Statistik für eine gewisse Schematisierung. Seit Jahren hat sich die in Tabelle 2 zusammengestellte **Einteilung** in Normospermie, Oligozoospermie I.—III. Grades, Azoospermie und Aspermie bewährt. Eine weitere — für die Praxis im allgemeinen entbehrliche, für den Einzelfall gelegentlich wichtige — Unterteilung berücksichtigt folgende Bezeichnungen: Nekrospermie bei echtem Tod der Spermien, Akinesis, die viel häufigere Unbeweglichkeit, Asthenospermie, eine Kombination von verminderter Anzahl und Beweglichkeit bei Vermehrung der pathologischen Spermienformen, ein Befund, wie er mehr oder weniger ausgeprägt bei den meisten Oligozoospermien vorliegt. Mit abnehmender Spermienzahl stellen wir nämlich im allgemeinen eine relative Zunahme der pathologisch geformten, träge beweglichen oder unbeweglichen Samenzellen und ein gehäuftes Auftreten von Prostatazellen, Leukozyten und Epithelien im Ejakulat fest.

Neuerdings wird, besonders von amerikanischen Autoren, die Meinung vertreten, daß die bisher angenommenen Normalzahlen revisionsbedürftig seien. Sie nehmen einen normalen Befund schon von 40 Millionen Spermien pro ccm ab an. Nach eigenen Erfahrungen sind aber zahlreiche Männer mit Werten von 40—60 Millionen Samenzellen pro ccm subfertil, so daß wir uns dieser Auffassung nicht anschließen konnten.

Wesentliche Hinweise für die Verhütung und Behandlung von Fertilitätsstörungen finden wir bei Betrachtung ihrer **Ursachen.** Von unseren eigenen 236 Fällen mit Oligozoospermie I.—III. Grades litten 48 (= 20,3%) an Neben-

Tabelle 2
Einteilung unter Berücksichtigung der eigenen Fälle, erforderliche Untersuchungsmethoden und Behandlungsmöglichkeiten

Befund	Millionen Samenzellen pro ccm	Untersuchungs-methoden	Behandlungs-möglichkeiten	Anzahl der eigenen Fälle
Normospermie	über 60	Spermiogramm Fruktose	∅	110
Normospermie, niedrige Fruktose oder fehlende Fruktolyse	über 60	Spermiogramm Fruktose	Choriongonadotropin Methyltestosteron	16
Oligozoospermie I. Grades	30—59	Spermiogramm Fruktose	Vitamin E Serumgonadotropin + Testosteron	94
Oligozoospermie II. Grades	10—29	Spermiogramm Fruktose evtl. Hodenbiopsie	Vitamin E Serumgonadotropin + Testosteron	69
Oligozoospermie III. Grades	unter 10	Spermiogramm Fruktose Hodenbiopsie	Vitamin E Serumgonadotropin + Testosteron Choriongonadotropin	73
Azoospermie	nur Zellen der Spermiogenese	Spermiogramm Serolog. Methode Fruktose Hodenbiopsie Hormonanalysen	Vitamin E Serumgonadotropin + Testosteron Choriongonadotropin meist aussichtslos	9
Aspermie	0	Spermiogramm Fruktose Serolog. Methode Hodenbiopsie Hormonanalysen Zellkerngeschlecht evtl. Deferentographie endokrinolog. Untersuchung	Verschluß: Operation sekundärer Hypogonadismus: Choriongonadotropin + Testosteron sonst aussichtslos, höchstens Testosteronsubstitution	134
				505

hodenentzündungen verschiedener Herkunft und Nebenhodentraumen, 24 (= 10,1%) an Varikozelen und Hydrozelen und 11 (= 4,6%) an Retentio testis inguinalis. Das sind insgesamt 83 (= 35%) Fälle. Bei einem Teil dieser Patienten hätte durch rechtzeitige Behandlung die Fertilitätsstörung vermutlich verhütet werden können. Daher sind alle Nebenhodenentzündungen optimal — falls erforderlich mit Antibiotika nach Testung des Erregers — zu behandeln und besonders für ausreichende Ruhigstellung durch Bettruhe und Hochlagerung im akuten Zustand zu sorgen, zur Nachbehandlung für lange Zeit ein Suspensorium zu verordnen. Die Prophylaxe muß den Schutz der Hoden und Nebenhoden, vor allem bei Sportlern *(Kiessling)*, berücksichtigen und auch schon bei spezifischen und unspezifischen Urethritiden zur Vermeidung einer Aszension körperliche Anstrengung, Rad- und Motorradfahren, Reiten und Kohabitationen verbieten.

Ebenso wichtig ist es, die Fälle mit Varikozele, Hydrozele und Retentio testis — wenn die frühzeitige (vor dem 10. Lebensjahr) Hormonbehandlung mit Choriongonadotropin (ICSH) versagt hat — rechtzeitig einer chirurgischen Behandlung zuzuführen. Allerdings kann die Retentio testis Ausdruck eines Hypogonadismus und damit jede Behandlung aussichtslos sein.

Weitere — nur zum Teil vermeidbare — Ursachen von Oligozoospermien waren: Hodenatrophie nach Herniotomie (drei Fälle), Mumpsorchitis (4 Fälle), Hodentumor (2 Fälle), Infektionskrankheiten (Typhus, Tbc, Malaria, Hepatitis, Wolhynisches Fieber), Hirnverletzung und Dystrophie (22 Fälle), Kriegsverletzung und Hodentrauma anderer Herkunft (8 Fälle). Bei den übrigen Fällen — histologisch vorwiegend peritubuläre Fibrose und Reifungshemmung — konnten wir keine verantwortliche Ursache feststellen.

Von den 134 Aspermien haben wir die Verschlußaspermien, die mit 46 (= 34%) Fällen den Hauptanteil stellen, bereits besprochen. 27 (= 20%) Fälle gehören in die Gruppe des primären, hypergonadotropen Hypogonadismus mit *Klinefelter*-Syndrom und anderen Formen. Bei 29 (= 21%) konnte der Hypogonadismus oder eine Hodenatrophie auf vorangegangene Traumen oder Erkrankungen zurückgeführt werden: Verwundung, Rö-Bestrahlung, Herniotomie, Retentio testis, Varikozele, Hydrozele, Dystrophia myotonica *Steinert*, Mumpsorchitis, Hodentumor. Weitere 7 litten an Hodenatrophie unbekannter Herkunft, und bei dem Rest der Fälle konnte überhaupt keine Ursache der Aspermie festgestellt werden, weil eine Biopsie verweigert wurde.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß auch ein Teil der Aspermien durch rechtzeitige fachgerechte **Behandlung** verhütet werden könnte.

Bei bereits manifestem Befund sind die Erfolgsaussichten wesentlich geringer. Wir haben unsere Oligozoospermien mit Vitamin E in verschiedener Dosierung, Testosteron in niedriger Dosierung, Serumgonadotropin mit anschließenden Testosterongaben nach dem Vorschlag von *Kimmig*, Testosteron im Verein mit Vitamin E und Choriongonadotropin allein oder in Kombination mit anderen Hormonen behandelt. Befriedigt hat keine dieser Methoden, am ehesten noch die alleinige Vitamin-E-Behandlung und die kombinierte Vitamin-E-Testosteron-Behandlung. Doch erzielten wir damit nur bei 3 von 67 Fällen mit mittelschweren Oligozoospermien eine sichere Herstellung der Zeugungsfähigkeit. Bei den hochgradigen Oligozoospermien versagte jede Behandlung.

Ein Verfahren, das bei leichten und mittelschweren Oligozoospermien noch zu wenig beachtet wird und häufiger angewendet werden sollte, ist u. E. die homologe Insemination. Im Gegensatz zur heterologen Insemination, die wir ablehnen, können gegen sie kaum ethische und juristische Gesichtspunkte vorgebracht werden. Bei Zusammenarbeit mit erfahrenen Gynäkologen scheinen die Erfolgsaussichten nicht ungünstig zu sein.

Ein dankbares Behandlungsfeld für die Zukunft sind die Verschlußaspermien. Von den verschiedenen angegebenen Operationsverfahren hat sich uns die Epididymovasostomie nach *Hanley* am besten bewährt. Dabei wird der Ductus deferens in ein umgekehrtes „U" gebogen, an der Konvexität abgetragen und in den Nebenhoden versenkt. Subtiles Operieren, Verwendung des vorgeschriebenen Nahtmaterials mit atraumatischen Nadeln und die Einführung einer „Schiene" aus Nylon in das Stoma sind Vorbedingung. Nach der Operation muß unter Antibiotikaschutz 14 Tage strengste Bettruhe eingehalten werden. Die Nachkontrolle muß sich auf einen langen Zeitraum erstrecken. Ein eigener Fall zeigt, daß mit dieser Methode auch bei ungünstigem Befund Erfolge zu erzielen sind: Es handelt sich um einen 37jährigen Mann, der nicht nur 1944 eine doppelseitige unspezifische Nebenhodenentzündung durchmachte, woraus eine Verschlußaspermie resultierte, sondern auch 1958 eine rechtsseitige Mumpsorchitis. Dementsprechend zeigte der rechte Hoden histologisch einen krankhaften Befund. Auf dringenden Wunsch wurde aber doch die linksseitige Operation durchgeführt *(Tritsch/Kiessling)*. 6 Monate nach der Operation fanden sich bei

laufender Kontrolle die ersten Spermien im Ejakulat und 8 Monate danach waren es bereits 17 Millionen pro ccm, vorwiegend lebhaft bewegliche Samenzellen.

Schrifttum: Adam, W.: Arch. klin. exp. Derm., 207 (1958), S. 202. — Botella-Llusiá, J.: Int. J. Fert., 1, 113 (1956). — Dietz, O.: Z. ärztl. Fortbild., 53 (1959), S. 301. — Doepfmer, R.: Praxis (Bern), 47 (1958), S. 1146; Hautarzt, 8 (1957), S. 337 u. 385; Hautarzt, 9 (1958), 4, S. 108 u. 147; Wiss. Gem. Sitzung Dtsch. u. Österr. Ges. Stud. Fert. u. Ster., Lindau (1959). — Dorn, H.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 23 (1957), S. 348. — Hanley, H. G.: Z. Urol. Sonderband, 3 (1957), S. 141. — Hauck, W.: Derm. Wschr., 137 (1958), S. 334; Derm. Wschr., 139 (1959), S. 537. — Joël, Ch. A.: Studien am menschlichen Sperma, 2. Auflage Benno Schwabe u. Co., Basel (1953). — Joël, C. A. u. Kwiat, S.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 428. — Jordan, P. u. Seipp, W.: Fortschr. prakt. Derm. u Venerol., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955); Wiss. Gem. Sitzung Dtsch. u. Österr. Ges. Stud. Fert. u. Ster., Lindau (1959). — Kiessling, W.: Derm. Wschr., 128 (1953), S. 1203; Sportmedizin, 8 (1957), S. 302; Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 516. — Kiessling, W. u. Hienz, H.-A.: Arch. klin. exper. Derm., 205 (1957), S. 93. — Kimmig, J.: Arch. Gynäk., 189 (1957), S. 237. — Nikolowski, W.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 984; Medizinische (1958), S. 1471. Overzier, C.: Medizinische (1958), S. 587. — Schirren, C.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 23 (1957), S. 345. — Schirren, C. u. Jänner, M.: Hautarzt, 9 (1958), S. 315. — Schirren, C. u. Gittermann, G.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 80. — Schlemmer, A.: Vjschr. gerichtl. Med., 27 (1877), S. 444, zit. bei W. Schönfeld. — Schmerold, W. L.: Hautarzt, 8 (1957), S. 179, 224 u. 272. — Schönfeld, W.: Derm. Wschr., 133 (1956), S. 402; Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Thieme, Stuttgart, 8. Aufl. (1959). — Sillö, G.: Wiss. Gem. Sitzung Dtsch. u. Österr. Ges. Stud. Fert. u. Ster., Lindau (1959).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. Kiessling, Univ.-Hautklinik, Heidelberg, Voßstraße 2.

DK 616.697 - 08

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Med. Universitäts-Klinik „A", Nancy (Vorstand: Prof. Dr. med. *Paul Michon*)

Die diabetische Azidose

Über einen aktuellen Stoffwechselbegriff und eine auf Zellwiederherstellung beruhende Therapie

von P. MICHON, A. LARCAN und P. VERT

Zusammenfassung: Nach einer neuartigen physio-pathologischen Betrachtung der Beeinträchtigung der Körperzellen in der diabetischen Azidoketose werden die Erfordernisse der Komatherapie angegeben.

Es werden die therapeutischen Mittel analysiert und ein eigenes Behandlungsschema vorgeschlagen. Dieses bewährte Schema umfaßt neben der Insulinbehandlung einerseits die sofortige Verabreichung hypertonischer, mit Elektrolyten (besonders von der zweiten Stunde an mit Kaliumphosphat) angereicherter Lävuloselösungen, andererseits eine systematische Vorbeugung des Kollaps durch Plasma- oder Gelatineinfusion.

Summary: After a new physio-pathological opinion on the impairment of body cells in diabetic acido-ketosis, the requirements of coma therapy are stated. The therapeutic means are analysed and a special treatment scheme proposed. This well-tested scheme comprises, in addition to insulin treatment, on the one hand immediate administration of hypertonic fruit-sugar solutions enriched by electrolytes (especially by potassium phosphate from the second hour on), on the other hand systematic prevention of the collapse by plasma or gelatine infusion.

Résumé: Après une esquisse physiopathologique nouvelle de l'agression cellulaire dans l'acidocétose diabétique, les impératifs de la thérapeutique sont énoncés.

Il est fait une étude analytique des moyens thérapeutiques, un schéma original de traitement est proposé. Ce schéma comporte d'une part l'administration de solutions de lévulose hypertonique d'emblée enrichies en électrolytes, phosphaté de potassium dès la deuxième heure en particulier, d'autre part une prévention systématique du collapsus par la perfusion de plasma ou de plasmagel. Ce nouveau mode de thérapeutique a donné des résultats très favorables.

Dank der Kenntnis der extrazellulären Störungen der diabetischen Azido-Ketose sind bedeutende Fortschritte in der Behandlung dieser äußerst schweren Komplikationen gemacht worden. Die Behebung der Stoffwechselstörung hat sich jedoch auf dieses extrazelluläre Gebiet beschränkt und scheint nun keine weiteren Fortschritte zu machen. Solche kann man auch nicht erhoffen, wenn wir nicht unsere physiopathologischen Grundbegriffe revidieren und auch die zellulären Prozesse berücksichtigen.

Wir müssen zuerst eine neue physiopathologische Auffassung auseinandersetzen, um dann die therapeutischen Leitlinien, die daraus entspringen, anzugeben. Wir wollen nicht allein Kritik an einigen üblichen Behandlungsmethoden üben, sondern auch ein eigenes neuartiges Behandlungsschema vorschlagen. — Dieses ist zwar nicht endgültig; aber es scheint uns einen Fortschritt darzustellen, der auf theoretischen Grundlagen und klinischer Erfahrung beruht.

Physiopathologische Interpretation:

Der Diabetiker paßt sich einem chronischen Insulinmangel an, so daß er im allgemeinen trotz dieser Störung einen genügenden Zellstoffwechsel aufrechterhalten kann. Diese Anpassung wird gewiß entsprechend der Schwere jedes einzelnen Falles und der Wirksamkeit der Therapie stark schwanken. Wesentliches Merkmal ist die Hyperglykämie. Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels gestattet einen beschränkten Glukosetransport über die Zellschranke, auch wenn diese wegen Insulinmangels nicht genügend geöffnet wird (*Soskin* und *Levine* [70], *Azerad* und *Lestradet* [4]). Auch die Verände-

rungen im Fett- und Proteinstoffwechsel können als Versuch des Organismus betrachtet werden, sich auf die neue Situation einzustellen, was jedoch mit der Neigung zur Ketose erkauft wird. Wenn diese Anpassung genügend stark ist, gestattet sie dem Patienten, ein fast normales Leben zu führen. Sein Gleichgewicht ist infolge der chronischen Störungen des Zellzustandes jedoch schwankend.

In einer normalen Zelle finden die biochemischen und physikalischen Prozesse, die den Stoffwechsel ausmachen, nach einem selbstregelnden Mechanismus statt („f e e d - b a c k" [42]): Die Depolarisation der Zellmembran, die spontan dank einer einfachen Ausgleichstendenz der Ionenkonzentrationen stattfindet, vermehrt die Austauschvorgänge zwischen der Zelle und deren Umgebung. Dies ruft eine Beschleunigung des Zellstoffwechsels hervor, die ihrerseits die Membran „repolarisiert" und die Austauschprozesse vermindert. Im Depolarisationsstadium tritt austauschbares Kalium aus der Zelle, Natrium tritt hinein; das Gegenteil findet bei der Repolarisation statt (41).

Die Zelle des Diabetikers lebt auf dieselbe Art und Weise, solange Insulin, das für den Eintritt des Traubenzuckers in die Zelle bei der Repolarisation notwendig ist, noch zur Verfügung steht. Ist dies nicht der Fall, so wird auf die Depolarisationsphase keine regelrechte Repolarisation folgen können, es sei denn auf Umwegen. Die Zelle des Diabetikers ist bei jeder Entgleisung seines Stoffwechsels schnell krankhaft depolarisiert, denn wenn die Repolarisation nicht stattfindet oder schlecht vonstatten geht, so wird die Depolarisation rasch jenseits der physiologischen Grenzen zunehmen, die klinisch bemerkbare Folge davon ist neuromuskuläre Untererregbarkeit. — Diese Depolarisation geht mit einem chronischen Zellkaliummangel einher, was *Aikawa* (1) mit radioaktivem Kalium nachweisen konnte. Bei den von ihm untersuchten Patienten bestand ein Kaliummangel von 180 bis zu 600 mg pro kg Körpergewicht. Ganz wie die Depolarisation geht dieser Kaliummangel genau dem Gleichgewicht der Krankheit parallel; jede therapeutische Besserung neigt dazu, den physiologischen Zustand wiederherzustellen. In den von *Atchley* (3) gemachten Versuchen begann der Kaliumschwund lange vor der Azidose. *Gardner u. Mitarb.* (23) zeigten andererseits, daß der Kaliummangel eine chronische Zellazidose nach sich zieht, die Zelle dem Insulin gegenüber resistent macht und beim Tier eine Hyperglykämie bedingt.

Solch ein Zellzustand kann sich aus minimalen Ursachen sehr verschlechtern. Wenn das Insulindefizit zunimmt, entweder wegen Mangels an exogener Insulinzufuhr oder infolge vermehrter Verbrennungen — wie im Laufe des Fiebers —, wird die Zellpolarisation schnell bedeutend vermehrt, falls der „Aggression" nicht vorgebeugt wird. — Die *Hodgkin*sche „Natriumpumpe", die ihre Energie elektiv vom Traubenzuckerstoffwechsel erhält, arbeitet hierbei schlecht. Nach einem Beispiel von *Laborit* wird die Zelle, die einem lecken Schiff ähnelt, das Natrium von allen Seiten auf Kosten des (ausgeschiedenen) Kaliums aufnehmen. Je mehr die Zellen sich depolarisieren und je mehr das Zellkalium verschwindet, um so größer wird die Insulinresistenz der Zelle und um so weniger wird Zucker utilisiert: der Stoffwechsel gerät so in eine Sackgasse. Der Insulinmangel ruft die durch Depolarisation erworbene (und stets sich verschlimmernde) Insulinresistenz hervor.

So wird die Schwere dieser Stoffwechselstörungen verständlich, deren Folgen ein vermehrter Katabolismus mit Zellautophagie und Schwund jeglicher Glykogenreserven (*Bondy* [6]), ein Abbau von Eiweiß, ein negatives Stickstoffgleichgewicht sowie Verlust der intrazellulären Hauptionen (Kalium, Phosphor und Magnesium) sind. Dem Gesamtbild des Zelleidens muß man ein Sinken des pH (6,42 statt 6,98) und ein Defizit an endogenem Wasser hinzufügen. Man begreift den Einfluß solcher Störungen auf die enzymatischen Vorgänge, deren Erfordernisse an das pH und an die Katalyse durch Ionen wie K^+ und Mg^{++} bekannt sind.

Man versteht auch, warum am Ende jeder Azidose die Diabetiker ein ausgesprochen positives Kaliumgleichgewicht aufweisen (*Atchley* [6], *Lichtwitz* [45], *Danowski* [15]). Von zwei Patienten, denen *Atchley* Insulin entzogen hatte, verlor der eine reichlich Zellionen noch v o r jeglicher Ketose.

Diese Zellschädigung führt zu einer Hemmung der Enzyme und damit des Glukosestoffwechsels, unabhängig davon, daß der Utilisierung des Traubenzuckers eine weitere Schranke gesetzt ist durch die bei Insulinmangel bestehende erschwerte Durchlässigkeit der Zellmembran für Glukose. Die anfangs durch einen Anpassungsversuch hervorgerufene Hyperglykämie ist nun auch ein Ausdruck der Membranstörung und der enzymatischen Zellerkrankung (Verwertungsstörung). Diese enzymatische Zellenerkrankung muß man mit einer merkwürdigen Erscheinung, dem **„starvation diabetes"** von *Peters* (58, 59) vergleichen. Dieser Autor stellte fest, daß die Verabreichung von Traubenzucker an eine nicht diabetische Versuchsperson, welche eine ausschließliche Eiweiß- und Fettkost erhielt, eine pathologische Hyperglykämie mit Glykosurie hervorrief; der respiratorische Quotient stieg dabei erst spät von 0,7 auf 1 an. Diese Verspätung muß man der vorhergehenden notwendigen Wiederherstellung des Leberglykogens zuschreiben. Wenn man einer solchen Versuchsperson Insulin gibt, so ist dessen Wirkung geringer und tritt später ein als bei einer normal ernährten Versuchsperson. Es besteht also ein paradiabetischer Zustand mit vorübergehender Insulinresistenz infolge der Zuckerentziehung. „Der Diabetiker ist den Wirkungen der Kohlenhydratentziehung und -einschränkung gegenüber empfindlicher als die normale Versuchsperson" (*Peters*). Ebenso bedingt jeder hypoglykämische Zwischenfall eine Insulinresistenz durch eine Art „starvation diabetes" und eine Verminderung des Leberglykogens, was die unheilvolle Rolle solcher Zwischenfälle in der Entstehung gewisser Azidoketosen oder noch in den späten Rückfällen nach einer anfangs wirksamen Behandlung erklärt.

Tatsächlich ist der Diabetiker nicht ganz wehrlos gegen seine relative Unfähigkeit, Zucker zu verwerten. Da die Fette durch ihre C_2-Gruppen für die Wirkung des *Krebs*schen Zyklus Substrat liefern können, stellen sie eine Hilfssubstanz dar, die kein Insulin erfordert. Dieser Ausweg gestattet der Zelle, sich zu repolarisieren. Es ist aber dies nur ein Hilfsmittel, dessen Möglichkeiten sehr beschränkt sind. — Wenn im *Krebs*schen Zyklus ein Stoff mit 2 Kohlenstoffatomen aus dem Fettabbau an Stelle der Brenztraubensäure (mit 3 C-Atomen) aus dem Kohlenhydratabbau verbraucht wird, so stellt die Reaktionskette das erste Element des Zyklus, die Oxalessigsäure, die 4 Kohlenstoffatome zählt, nicht wieder her. Nur der Kohlenhydratstoffwechsel gestattet die Wiederherstellung der Oxalessigsäure. Somit ist verständlich, daß letztlich nur ein gemischter Stoffwechsel mit Verbrennung von Fett und Kohlenhydraten, aber nicht mit Fett allein, möglich ist. Außerdem verarmen die Zellen an ATP (*Wieland* [80]), was die Enzymstörung noch verschlimmert.

Im Verlauf der experimentellen Untersuchungen über die Entstehung der diabetischen Ketose konnten *Helmreich u. Mitarb.* (85) nachweisen, daß bei Hunger und Diabetis infolge des gestörten Glukose-Abbaus ein Mangel an Wasserstoff-Donatoren auftritt. Damit kann es zu einer Hemmung der Fett-Synthese kommen, die durch Zufuhr der insulinunabhängigen Fruktose — oder auch von Glukose + Insulin — behoben werden kann. *Lamprecht* (88) konnte feststellen, daß die stationären Konzentrationen von Zwischensubstanzen der Glykolyse (Hexose- und Triose-Phosphate) und darüber hinaus auch von ATP (Adenosintriphosphorsäure) in der Leber hungernder oder diabetischer Ratten abnehmen. Hier werden ebenfalls durch Fruktose, nicht dagegen durch Glukose, normale Konzentrationen wieder ein-

gestellt. Vor allem aber wird der ATP-Speicher aufgeladen und damit dem Organismus wieder ausreichend Energie zur Unterhaltung energieverbrauchender Stoffwechselvorgänge zur Verfügung gestellt, worauf auch wir hinwiesen.

In den interstitiellen Geweben und im Blut erzeugt die Verbindung von zwei C_2-Gruppen die Ketonkörper (*Stadie* [71]); diese Verbindung ist reversibel, da die Ketonkörper peripher immer verbrennen können. Diese Ketonkörper sind stark dissoziierte Säuren, was ihre gefährliche Bedeutung für das extrazelluläre pH erklärt.

Ein vermehrtes Insulindefizit, die Auslösung kontrainsulärer Kräfte durch das Hypophysen-Nebennierenrinden-System und die Beschleunigung des Stoffwechselgeschehens im allgemeinen bewirken einen noch größeren Bedarf des Organismus nach der Verwertung von Fett und Ketonkörpern. Aber paradoxerweise ist der Organismus infolge der Verschlechterung des Zuckerstoffwechsels unfähig, die anfallenden Ketonkörper schnell genug zu utilisieren. Sie werden daher gehäuft. Da der Zellstoffwechsel nicht mehr normal ablaufen kann, wird nun die „Aggression", die Beeinträchtigung der Zelle selbst, unvermeidbar. Sie wird um so schwerer sein, als dazu die durch Anhäufung von Ketonkörpern bedingte extrazelluläre Azidose tritt, die die Insulinresistenz verstärkt (*Guest* [26]).

Eine zuerst zelluläre, dann extrazelluläre Entwässerung wird dieses Chaos beenden; letztere kann man ausschließlich der durch die vermehrte Glykosurie und die Ketonurie bedingten osmotischen Diurese zuschreiben.

Die zelluläre Aggression zieht eine neuro-endokrine Reaktion mit Hypersekretion der 17-Hydroxykortikoide nach sich, die ihrerseits die Zelle noch mehr schädigt. In anderen Fällen ruft die allgemeine Aggression ein „stress" mit anfänglicher Hypersekretion dieser Kortikoide (nach der *Selyeschen* Auffassung) eine Insulinresistenz (36) hervor, welche eine zelluläre Aggression bedingt. Ob primär oder sekundär (*Bastenie* [5]), diese schädliche Nebennierenrindenhypersekretion kann bis zum achtfachen des Normalwertes ansteigen.

Am Ende aller dieser Störungen deckt die Bilanz einen Zustand „zellulärer Not" mit beträchtlichen Ionen- und Wasserverlusten auf; sie weist ebenfalls ein bedeutendes Defizit an extrazellulärem Wasser mit Verlust von Natrium auf, der sowohl durch die große Harnausscheidung als auch durch das Eindringen von Natrium in die Zelle bedingt ist. Dieser Natriummangel verursacht stets einen Herz- und Kreislaufkollaps mit Abfall des Blutdrucks und der Harnmenge. Die Nierentätigkeit wird zugleich durch die verminderte Durchblutung und durch den Kaliummangel beeinträchtigt, die beide eine „funktionelle Nephropathie" bedingen (49).

Hyperventilation wird zum einzigen noch wirksamen Mittel des Patienten, um H-Ionen auszuscheiden. Die Nervenzelle kann einer enzymatischen Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels mit Abfall des O_2-Verbrauches und nachfolgendem Koma zum Opfer fallen. Die „Aggression" befällt die Leber und wird eine vermehrte Ketonkörperbildung hervorrufen, wodurch in diesem Gebiet ein natriumreicher „dritter Sektor" (*Knowles* [38]) und eventuell eine akute Lebersteatose (29) entstehen. Dies wäre auch eine der Ursachen der Hyperammoniämie (33).

Die „Aggression" trifft schließlich Herz und Kreislaufsystem und kann eine Myokardsteatose (29) und eine Herzinsuffizienz vom energetisch-dynamischen Typus nach sich ziehen.

Zum Zeitpunkt der schweren Azidoketose bleiben die Störungen qualitativ immer dieselben. Wir haben kürzlich die Kriterien besprochen, die diesen Zustand abzuschätzen gestatten (52, 53). Nur die quantitativen Bedürfnisse schwanken von einem Patienten zum anderen. Die Störungen qualitativer Art bedingen allgemeine Maßnahmen, von denen zwei sehr dringend sind: die zelluläre Aggression aufzuheben und dem Herz-Kreislauf-Kollaps entgegenzutreten.

Die Behandlung der Azidose:

Das Hauptziel der Therapie ist die Wiederherstellung des zellulären Kohlenhydratstoffwechsels; sie ist der einzige Weg, um den Stoffwechsel in normale Bahnen zu leiten. Die Besserung der zellulären Störungen wird den Patienten wieder zum Bewußtsein bringen, die Nierenfunktion normalisieren und den Herzmuskelfasern wieder ihre Wirksamkeit verleihen. Dies ist ein schwer zu erreichendes Ziel, und zwar aus zwei Gründen: Einerseits ist das „Beförderungsmedium" für diese Therapie durch den Abfall des Blutvolumens und den Herz-Kreislauf-Kollaps verändert; andererseits ist die Zellverschlechterung komplex. Man muß der Zelle Insulin, Kohlenhydrate, Ionen, Material zum Wiederaufbau der Enzyme und Wasser bringen, alles dies durch die extrazellulären Räume hindurch. Dazu benötigt man ein wirksames Beförderungsmittel, ein angepaßtes Blutvolumen in einem tonischen Gefäßnetz. Daher werden wir zuerst von der Behandlung des Herz-Gefäß-Kollaps und dann von der Wiederaufnahme des Kohlenhydratstoffwechsels, von der Besserung der Wasser-, der Inonen- und der Enzymverteilung sprechen.

Der Herz-Gefäßkollaps hat drei Gründe: die Atonie der glatten Fasern der Gefäßwände durch totale Depolarisation, den Abfall des Blutvolumens und die Herzinsuffizienz. Die klassische Behandlung dieses Kollaps besteht in der Verabreichung von Salzlösungen, von Eiweiß oder Makromoleküle enthaltenden Infusionen, Analeptika und sympathikomimetischen Vasokonstriktoren sowie Nebennierenhormonen.

Die Infusion von im allgemeinen isotonischer („physiologischer") Kochsalzlösung ist ein rasches Mittel, den extrazellulären Räumen wieder Wasser zuzuführen. Sie übt aber keine selektive und schnelle verbessernde Wirkung auf das Blutvolumen aus.

Im Gegensatz dazu besitzen die makromolekulären oder Eiweiß enthaltenden Lösungen onkotische Kräfte, die das Blutvolumen sehr schnell wieder herzustellen und dem Gefäßnetz sofort Wasser zuzuführen vermögen. Wenn man auch Subtosan und Dextran kaum mehr gebraucht, so werden Plasma, Gesamtblut und Lösungen flüssiger Gelatine (Plasmagel) gewöhnlich viel verwendet. Die menschlichen Albumine der Transfusionszentren stellen das wirksamste Mittel zur Vermehrung der Blutmasse dar. Auf den Wiederanstieg der Blutzuckerwerte (und auf die Stabilität dieses Wiederanstieges) muß man sich stützen, um die zu infundierenden Mengen zu berechnen.

Von den analeptischen, gefäßverengernden Arzneimitteln sind die einen glücklicherweise wenig wirksam, die anderen, wie das Noradrenalin, sehr gefährlich. Das Noradrenalin, das man gegenwärtig für eine beschleunigte und kurze Wiederbelebung oft verwendet, steigert den Blutdruck durch eine sehr starke Gefäßverengerung. Wenn der Schockzustand anhält, muß man immer höhere Dosen zuführen, bis der Patient darauf nicht mehr anspricht (40). Sobald die Behandlung aufhört, fällt der Blutdruck von neuem.

Andererseits muß man außer der Unwirksamkeit die unheilvolle Folge dieser Therapie hervorheben: Arrhythmien (Beobachtung von *Daughaday* [17]) und irreversible Schädigungen der Nierenarteriolen. Diese adrenergischen Behandlungsarten steigern

nur die schon ausgesprochene Depolarisation der glatten Gefäßmuskelfasern. Diese zusätzliche „Depolarisation", die den Blutkaliumspiegel auf Kosten des Kaliumgehaltes der Zelle steigert (17), wird eine vorübergehende Hypertonie erzeugen, die eine noch größere Atonie, mit Beeinträchtigung des Myokards und der Nieren, nach sich zieht. Mehr noch, wenn man in dieses Gefäßnetz, dessen Weite durch eine diffuse Vasokonstriktion vermindert wird, schnell die dem Patienten unentbehrlichen Flüssigkeitsmengen einführen will, so ist die Gefahr eines Lungenödems durch Überbelastung sehr groß, da der Umfang der Gefäße für den Inhalt zu klein geworden ist (*Laborit* [41]).

Herzmittel, wie Strophanthin, sind erst dann angezeigt, wenn die Zellrepolarisation die Myokardfaser für die inotrope Wirkung wieder empfänglich gemacht hat.

Nebennierenrindenhormone wurden zur Behandlung vorgeschlagen und werden noch in verschiedener Form in weitem Maße angewandt. Wenn man die Vorgänge bei der Zellaggression und die schädliche Rolle der 17-Hydroxykortikoide beim Diabetiker kennt, so kann man verstehen, daß die Cortison-, Hydrocortison- oder ACTH-Verabreichung verworfen werden sollte. Die Hormone rufen tatsächlich einen vorübergehenden Wiederanstieg des Blutdruckes hervor, dies aber auf Kosten einer verstärkten Aggression. *Boulet, Serre* und *Mirouze* (7) haben in diesem Zusammenhang die Schädlichkeit des DOCA betont.

Die günstige Wirkung der Hormone wie DOCA und Aldosteron auf die Salzretention wird bei weitem durch deren unheilvolle Wirkung auf den Zellstoffwechsel übertroffen. Die künstliche Steigerung des Blutdruckes wird teuer durch eine Abwehrschwächung des Myokards gegenüber jeglicher Aggression erkauft (*Selye* [68]).

Die uns bei einem durch schwere Azidose auftretenden Kollaps am zweckmäßigsten erscheinende Maßnahme ist die schnelle Wiederherstellung des Blutvolumens mittels Infusion von Plasma oder flüssiger Gelatine. — Man sollte die Gefäßwände nur dann durch ein vasopressorisches Amin (Sympathikomimetikum) tonisieren, wenn eine Verbesserung des Stoffwechsels sowie eine Auffüllung der Blutmenge die Muskelfasern wieder fähig gemacht hat, sich kontrahieren zu können.

Die Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels erfordert einerseits die Zufuhr genügender Mengen Insulin, um die akute Insulinresistenz der Zellen zu überwinden, andererseits eine Zufuhr von Kohlenhydraten und Elektrolyten, die der Insulinresistenz entgegenwirken.

Wir wollen hier nicht die Verabreichung des Insulins besonders besprechen, dessen Applikation im Schrifttum fast einstimmig in Form von Alt-Insulin (intravenös) empfohlen wird. Die i.v. Verabfolgung des Insulins bietet große Vorteile, denn mit Infusionsflüssigkeiten gemischt, wird es gleichmäßig in den Organismus gebracht, der so darüber beständig verfügt. Die notwendigen Dosen kann man nur je nach den Umständen bestimmen. Schon länger bestehende Insulinresistenzen kann man entweder den biologisch nachgewiesenen Antikörpern (19) oder einer enzymatischen Hemmung des Zellstoffwechsels zuschreiben, welche durch die Zufuhr von Ionen leichter zu beheben ist.

Es ist erforderlich, große Mengen Insulin mit genügend Zucker zu geben. Das Insulin wirkt nicht, indem es unbegrenzt lang den Zuckerstoffwechsel beschleunigt, dieser muß auch auf andere Weise in Gang gebracht werden. Die Insulin-Überdosierungen entsprechen Irrtümern in der Zufuhr von Kohlenhydraten. Bei der Behandlung einer Störung des Zuckerstoffwechsels ist es nicht zweckmäßig, diesen wieder zu bremsen entweder durch eine sparsame Insulinzufuhr oder durch eine Hypoglykämie; letztere ruft auf dem Gebiet der Zellaggression eine dem Mangel an Insulin ähnliche Wirkung hervor, sie bedingt eine Glykogenverarmung der Leber (*Peters* [58]) und daher eine Wiederaufnahme der Ketonkörperbildung.

Namhafte Autoren geben in den ersten Stunden mittlere Dosen von 100 Einheiten Insulin, dann 200 bis 400 Einheiten während 24 Stunden. Diese Dosen genügen gewöhnlich und sind auch nicht übertrieben hoch.

Das Verabreichungsschema schwankt ebenfalls; viele Autoren empfehlen kleine wiederholte Dosen (*Almy* [2], *Peters*). In dieser Beziehung ist das Verfahren, Insulin in die Infusionslösung zu bringen, sehr befriedigend.

Es kann a priori merkwürdig erscheinen, über Kohlenhydratzufuhr bei einem Patienten zu sprechen, dessen Blutzuckerwerte im allgemeinen sehr hoch sind, und die Verabreichung von Zucker wird gewiß manchenorts schockieren. Jedoch ist niemand zuckerärmer als ein an Azidoketose leidender Diabetiker. Der Gesamttraubenzucker, der dem Organismus zur Verfügung steht, befindet sich in den extrazellulären Flüssigkeiten, es gibt keine Glykogenreserve mehr (*Bondy, Peters*). Bei einem Blutzuckergehalt von 500 mg% bei einem 60 kg schweren Patienten, dessen extrazelluläre Räume ungefähr 12 Liter umfassen, aber durch Entwässerung auf 10 Liter beschränkt sind, beträgt also der verfügbare Blutzucker 50 g, eine Menge, die kaum genügt, den Grundstoffwechsel während 3 Stunden zu erhalten. Klassischerweise gibt man dem Patienten von der dritten Stunde an Glukose; wenn man in Betracht ziehen will, daß während dieser 3 Stunden, wenn der Patient normale Flüssigkeitsmengen erhält, die Glykosurie genau 30 bis 50 g betragen kann, begreift man, daß die Ketonkörperbildung vermehrt sein wird. Ja, wenn man weiß, daß die Leberketonkörperbildung nur dann aufhört, wenn die Glykogenvorräte wieder gebildet sind (*Bondy, Peters, Millers* [54]), kann man die Zweckmäßigkeit einer sofortigen Kohlenhydratzufuhr begreifen. *Rosecan* (66) hat gezeigt, daß eine solche Behandlung wirklich ein schnelleres Sinken des Ketonkörpergehaltes hervorrief.

Nach *Wick* und *Drury* (79) verdoppelt eine gleiche Insulindosis den Stoffwechsel, wenn der Blutzuckergehalt normal ist, und steigert ihn 4,8mal, wenn der Blutzuckergehalt erhöht ist; es handelt sich also um eine Potenzierung der Insulinwirkung durch die Hyperglykämie (*Klatskin, Chey Peters* [59]). Seit den Arbeiten von *Soskin* und *Levine* wußte man, daß die Hyperglykämie allein, gleichsam nach dem Massenwirkungsgesetz, den Eintritt des Traubenzuckers in die Zelle begünstigt. Jedoch scheiterten die ersten Versuche, Traubenzucker zu verabreichen, und man hatte eine Steigerung der Sterblichkeitsziffer zu beklagen (*Franks* [20]). Diese Tatsache kann man durch mehrere Ursachen erklären: Verspätung der Elektrolytverabreichung, Verdünnung im Interstitium, dauerhafte Polyurie mit Elektrolytverlust (*Lee* [43], *Danowski* [13]); unter diesen Umständen nahm die Kaliurie ab (*Seldin* und *Tarail* [67]). Wenn man sich bemüht, Elektrolyte in die Traubenzuckerlösungen zu bringen, so hilft man allen diesen Nachteilen zugleich ab.

Peters schlägt vor, 50 g Traubenzucker in der ersten Stunde, dann 10 g stündlich zu perfundieren, solange der Blutzuckergehalt hoch ist, und 20 g stündlich, wenn er abnimmt.

Viel mehr als der Traubenzucker verbessert der sofort verabreichte Fruchtzucker (Lävulose) den Diabetikerstoffwechsel. Schon *Minkowski* (1893) und später *von Noorden* bemerkten, daß der Fruchtzucker zur Glykogenneubildung bei pankreatektomierten Tieren führt. Überdies ist die Toleranz mancher Diabetiker dem Fruchtzucker gegenüber normal (*Smith* und

Ettinger [74], *Miller* [54], *Stuhlfauth* [96, 97]). Das ist leicht erklärlich, wenn man das Vorhandensein eines verschiedenen Stoffwechselvorgangs annimmt, dessen anfängliches Enzym (oder Fruktokinase) vor allem in der Leber (*Leuthardt* und *Testa* [89]) und auch besonders in den peripheren Muskelzellen vorhanden ist (*Hers* [31], *Wolf* [100]). Dieser Stoffwechselvorgang hat schon beim normalen Menschen manche Vorzüge. Zum Beispiel ist die Leber dreimal mehr fähig, Fruchtzucker zu verwerten als Traubenzucker. Der Fruchtzucker steigert den respiratorischen Quotienten und den Grundumsatz (*Lusk*, zit. bei *Hers*). Sein Glykogenbildungsvermögen ist stärker als dasjenige des Traubenzuckers. Diese Stoffwechselfähigkeiten sind von der Gegenwart oder von der Abwesenheit des Insulins sowie von der Azidose u n a b h ä n g i g. — Die Fruktokinase wird bis zu einem pH von 5,5 nicht gehemmt. *Guest* und *Mackler* zeigen, daß die Azidose die Insulinwirkung beeinträchtigt (26), aber den Fruchtzuckerstoffwechsel weder in vivo noch in vitro hemmt (48). *Daughaday* bewies im Vergleich, daß der Fruchtzucker eine stärkere antiketogene Wirkung als eine Kochsalz- und eine Traubenzuckerlösung mit denselben Insulindosen ausübt (17). Die antiazidotische Wirkung der Lävulose wurde eindrucksvoll von *J. Hiller* (86) festgestellt.

Auf Grund klinischer Erfahrungen sprachen sich u. a. auch folgende Autoren für die Laevulose-Anwendung bei Azidose und Coma diabeticum aus: *Gassmann* und *Schneeweiss* (84), *J. Hiller* (86), *Mellinghoff* (90), *Plancherel* und *Moeschlin* (91), *Schneeweiss* (94), *Strauß* und *Hiller* (96), *Stuhlfauth* (97), *Vonth* (98) und *Voss* (99).

Mit Hilfe eines Katheterismus der Venae hepaticae und Verwendung von C^{14} konnte man bestätigen, daß der Fruchtzuckerstoffwechsel auch während schwerer Ketosen normal blieb. Bei den Zuständen, die durch einen Vorgang des „starvation diabetes" eine relative Insulinresistenz nach sich zogen, wie z. B. bei Belastungen durch chirurgische oder medizinische Komplikationen, bleibt der Fruchtzuckerstoffwechsel unverändert (*Miller*). *Smith* und *Ettinger* zeigten, daß der Fruchtzucker im direkten Verhältnis zu seiner Blutkonzentration verwertet wird. *Pletscher* zeigte, daß die Verabreichung von Fruktose auch die Utilisierung des Traubenzuckers anregt. Schließlich ist die osmotische Diurese mit Fruchtzucker geringer, denn die Rückresorptionsraten der Glukose und der Fruktose in den Tubuli addieren sich nicht (*Darragh* [16], *Miller* [54], *Kirkendall* [37]).

Miller verabreichte Fruchtzucker oder Traubenzucker oder Salzlösungen allein (in den drei verschiedenen Azidose-Zuständen bei demselben Diabetiker; Freiwilligen-Versuch). Dabei kam es bevorzugt unter Fruktose als Zeichen für eine Intensivierung des Stoffwechsels zu einem Anstieg der Brenztraubensäure und einer raschen Abnahme der Glykosurie.

Die L ä v u l o s e bedingt außerdem eine geringere Kalium- und eine vermehrte Natriumharnausscheidung. Sie gewährt einen schnelleren Anstieg der Alkalireserve. Wegen dieser zahlreichen günstigen Eigenschaften glauben wir die systematische und sofortige Anwendung von Lävulose vorschlagen zu sollen. Die Dosen für die ersten 24 Stunden berechnen sich nach den Bedürfnissen des Grundstoffwechsels, den man vollständig durch die exogene Zuckerzufuhr sicherstellen muß. die Lävulosedosis wird im Durchschnitt 400 g betragen, davon 50 bis 75 g in der ersten Stunde. Sofort Fruktose verwenden *Danowski*, und *Darragh*. Vor kurzem berichteten auch *Uhry* und *Duizend* (78) über günstige Resultate damit.

Im Hinblick auf die Bedeutung des Kaliums bei der diabetischen Stoffwechselentgleisung sei auf die Untersuchungen von *Stuhlfauth u. Mitarb.* (97a) verwiesen, die durch Laevulosegaben mehr als durch Glukose den Kalium- und Stickstoff-, d. h. den Eiweißverlust, hemmen konnten. Die Laevulose kann bei ihrem Eintritt in die Leberzellen nach *Prosiegel u. Mitarb.* (92) das Serumkalium „miteinschleusen" und dort länger fixieren. — Diese Beobachtungen über das Verhalten des Kaliumstoffwechsels unter Laevulose wurden u. a. auch von *Rockstroh* (93) und *Carstensen* (83) bestätigt.

Kühnau und *v. Holt* (87) gehen in ihrer Monographie über den Stoffwechsel der Kohlenhydrate und die Biochemie des Diabetes (im Lehrbuch von *Thannhauser*) ebenfalls auf Zusammenhänge mit dem Kalium- und Mineralstoffwechsel ein.

Die Wiederaufnahme des Kohlenhydratstoffwechsels hängt selbstverständlich unabhängig davon auch von der hydroelektrolytischen und enzymatischen Wiederherstellung, die wir nun analysieren wollen, ab.

Die **Rehydratation** stellt einen a l l e n therapeutischen Methoden gemeinsamen Punkt dar; sie bildete vor der Entdeckung des Insulins die einzige Behandlungsart. Das Wasserdefizit beträgt im allgemeinen mehrere Liter, zugleich zelluläres und extrazelluläres Wasser (*Moreau* [55]); aber man muß genauer bestimmen, w e l c h e r Abschnitt rehydriert werden soll. In seltenen Fällen bleibt die Wasserarmut gering. Sie betrifft zuerst das Zellgebiet (*Guest* [27]). Die zelluläre Wasserarmut ist eine Konstante, unabhängig von der Schwere und der Zeit des Komas. Die Beziehung der zellulären Dehydration zum Ausmaß der vorhandenen Zwischenzellflüssigkeit ist ebenfalls konstant zu Beginn der Azidoketose; manchmal, aber selten, sind zugleich Ödeme vorhanden.

Die im allgemeinen notwendigen Flüssigkeitsmengen werden klinisch nach den Werten des Hämatokrits sowie der Harnausscheidung berechnet.

Das für die Zellen bestimmte Wasser soll man entweder in Form einer hypotonen Lösung oder einer Traubenzuckerlösung verabreichen. (In letzterem Falle wird das Wasser nach Verbrauch der Glukose an allen Abschnitten verwandt; es besteht somit die Gefahr der Verdünnung.) *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. P. M i c h o n, Dr. med. A. L a r c a n, Prof. agrégé, und Dr. med. P. V e r t; Clinique Méd. „A", Centre Hospitalier Régional, Nancy/Frankreich.

DK 616.379 - 008.64 : 616.152.11 - 085

Aus der Med. Poliklinik der Univ. München (Direktor: Professor Dr. med. W. *Seitz*)

Über die Möglichkeiten der Verabreichung hoher peroraler Gaben von Fruktose, Sorbit oder Fruktose/Sorbit-Gemisch an Diabetiker

von H. MEHNERT, K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, L. WIENER und A. HOEFLMAYR

Zusammenfassung: An 30 Altersdiabetiker wurden nacheinander jeweils 80 g Fruktose oder 80 g Sorbit oder ein Gemisch von je 40 g Fruktose und 40 g Sorbit pro die verabreicht. Die schneller als Sorbit resorbierte Fruktose kann nur in einer solchen Menge an Diabetiker appliziert werden, die den Eigenbedarf der Leber nicht überschreitet, eine Menge, die zwischen 50 und 80 g pro die liegen soll. Andererseits war bei der Verabreichung höherer Gaben von Sorbit mit Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes zu rechnen. Wegen dieser der Verwertbarkeit beider Substanzen gesetzten Grenzen schien bei der gewählten hohen Tagesdosis die Verabreichung des Fruktose-Sorbit-Gemisches erprobenswert und vorteilhaft zu sein.

Vor, während und nach der Behandlung mit den Prüfsubstanzen wurden laufend Bestimmungen der Blutglukose, Blutfruktose und des Blutsorbits sowie der Harnglukose durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß bei allen diesen Bestimmungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Kontrollwerten und Belastungsperioden festzustellen waren. Geringfügige Abweichungen, wie die scheinbare Diskrepanz zwischen Blutglukose und Harnglukose sowie die geringen Veränderungen der Blutfruktosewerte, werden diskutiert. Die Substanzen unterscheiden sich deutlich dahingehend, daß bei der Hälfte der Versuchspersonen während der Sorbit- bzw. während der Gemisch-Belastung gastrointestinale Nebenerscheinungen auftraten, die unter der Fruktose-Belastung fehlten. Die verabreichte tägliche Menge von 80 g Süßungsmittel wurde, selbst wenn man von den Nebenerscheinungen absieht, von allen Versuchspersonen als zu hoch, d. h. nicht dem täglichen Bedarf entsprechend, empfunden. Da unter Fruktose-Belastung keine gastro-intestinalen Nebenerscheinungen auftraten und 80 g Fruktose pro die praktisch stets toleriert wurden — eine Menge, die erheblich über dem Tagesbedarf des Diabetikers liegt —, bestehen keine Einwendungen, Fruktose bis zu dieser Menge über den Tag verteilt als Süßungsmittel und zusätzliche Kohlehydratzufuhr ohne Anrechnung im Diätplan zu erlauben.

Summary: An amount of 80 grms. of fructose or 80 grms. of sorbit, or a mixture of 40 grms. fructose ans 40 grms. sorbit were administered to each of 30 old-age diabetics daily. Fructose, which is resorbed more quickly than sorbit, can only be given to diabetics in quantities not exeeding the liver's requirement. This quantity should be between 50 and 80 grms. On the other hand, side reactions on the part of the gastro-intestinal tract had to be expected when higher doses of sorbit were administered. Due to the limits imposed on the useability of the two substances, the administration of a fructose-sorbit mixture appeared worth trying and advantageous with the chosen large daily dose.

Before, during and after treatment with the test substances regular checks of blood glucose, blood fructose and blood sorbit, as well as urine glucose, were performed. It became evident that in all these checks no significant differences could be observed between control values and those of the test periods. Slight deviations, such as the apparent discrepancy between blood glucose and urine glucose, as well as the small changes of blood fructose values are discussed. The substances differ clearly from each other in that half of the tested persons had gastro-intestinal side effects during the sorbit or mixture test, respectively. These were missing during the fructose test. Even when the side effects are disregarded all tested persons considered the administered daily quantity of 80 grms. sweetening agent too high, that is, not corresponding to the daily requirement. Since there were no gastro-intestinal side effects during the fructose test and since 80 grms. of fructose daily were tolerated practically always (the quantity is considerably above the daily requirement of the diabetic), there are no objections to allowing fructose, as a sweetening agent and an additional carbohydrate supply, spread out during the day, without including it in the diet plan.

Résumé: A 30 diabétiques séniles, les auteurs administrèrent successivement à chacun et chaque fois 80 gr. de fructose ou 80 gr. de sorbitol ou bien un mélange de 40 gr. de fructose et de 40 gr. de sorbitol par jour. Le fructose, absorbé plus vite que le sorbitol, ne peut être administré à des diabétiques qu'à une dose n'outrepassant pas le besoin propre du foie, une dose qui doit se situer entre 50 et 80 gr. par jour. D'autre part, avec l'administration de doses plus élevées de sorbitol, il fallait s'attendre à des phénomènes secondaires du côté du tractus gastro-intestinal. En raison de ces limites tracées à l'utilisation des deux substances, l'administration d'un mélange de fructose et de sorbitol, du fait de la haute dose quotidienne choisie, parut avantageuse et valait la peine d'être expérimentée.

Avant, pendant et après le traitement avec les substances à expérimenter, les auteurs procédèrent sans interruption à des dosages du glucose du sang, du fructose du sang et du sorbitol du sang, de même que du glucose de l'urine. Il s'avéra à cette occasion que, dans tous ces dosages, il n'était pas possible de constater de différences essentielles entre les chiffres témoins et les périodes de saturation. Des variations insignifiantes, telles que la contradiction apparente entre glucose du sang et glucose de l'urine, sont l'objet de discussion de la part des auteurs. Les substances se différenciaient nettement dans ce sens que, chez la moitié des sujets soumis à l'expérience, il se manifestait au cours de l'épreuve de saturation au sorbitol ou au mélange, des effets secondaires gastro-intestinaux qui faisaient défaut au cours de l'épreuve de saturation au fructose. La dose administrée quotidiennement de 80 gr. d'édulcorants fut, même abstraction faite des effets secondaires, éprouvée par toutes les personnes soumises à l'expérience, comme étant trop élevée, c'est-à-dire ne corespondant pas au besoin quotidien. Etant donné que, sous l'effet de l'épreuve de saturation au fructose, il ne se produisait aucun effet secondaire gastro-intestinal, et que 80 gr. de fructose par jour étaient pratiquement toujours tolérés — une dose qui se situe très notablement audessous du besoin quotidien du diabétique — il n'y a aucune objection à autoriser le fructose jusqu'à concurrence de cette dose, répartie sur toute la journée, comme édulcorant et comme apport complémentaire d'hydrate de carbone, sans la faire entrer en ligne de compte dans le programme du régime.

Zahlreiche Autoren haben zur Frage der peroralen Verabreichung von Fruktose oder Sorbit an Diabetiker Untersuchungen durchgeführt (1—8, 10—26, 28—36). Dabei zeigte sich, daß Fruktose und der in der Leber ebenfalls zu Fruktose umgewandelte Sorbit zu keiner Verschlechterung der Stoffwechsellage führen, sofern jene Menge nicht überschritten wird, die im Leberstoffwechsel utilisiert werden kann (23, 24, 28, 29, 30, 32). Von *Külz* wurde schon im Jahre 1874 (11) die Fruktoseverabfolgung an Diabetiker empfohlen. Die Ursache für später beschriebene Mißerfolge ist nach *Stuhlfauth* (29) und anderen in den von einigen Autoren verabreichten zu hohen Fruktoseeinzelgaben zu sehen. Denn nur dann sei mit einer Utilisierung des Fruchtzuckers durch den diabetischen Organismus ohne Erhöhung der Blutglukose zu rechnen, wenn der Eigenbedarf der Leber in der Zeiteinheit nicht überschritten wird, das heißt aus **Fruktose** keine Glukose gebildet wird. Für den von *Thannhauser* 1929 (31) als Ersatz-Kohlenhydrat in die Diabetes-Diät eingeführten **Sorbit** gilt außer dieser Beschränkung noch eine weitere: Wohl wegen der langsamen Resorption dieses Zuckeralkohols (13, 19, 34) treten bei Verabreichung größerer Mengen gastro-intestinale Nebenerscheinungen in Form von Meteorismen und Durchfällen auf (6, 19, 22). Ohne diesen Nebeneffekt wäre die langsame Resorption an sich vorteilhaft, da auf diese Weise der Leber weniger Sorbit pro Zeiteinheit angeboten wird.

Aufgabe unserer Untersuchungen sollte sein, durch Verabreichung einer bewußt hochgehaltenen Dosis (80 g pro die) von Fruktose oder Sorbit zu ermitteln, ob sich bei einer größeren Zahl ambulant behandelter Diabetiker bei dieser relativ hohen Dosierung nachteilige Folgen zeigen würden. Die Verabreichung von jeweils 80 g der Substanzen glaubten wir verantworten zu dürfen, da einerseits verschiedene Autoren auch über die Tolerierung solcher Fruktosemengen durch den diabetischen Organismus berichteten (23, 29), und weil andererseits vereinzelt die Verträglichkeit noch höherer Sorbitdosen (9) mitgeteilt wurde. Einige Untersucher hatten allerdings die Toleranzgrenze für beide Substanzen niedriger gelegt (6, 17, 22). — Als möglicher Nachteil der Fruktose im Sinne der obigen Ausführungen wurde angesehen, daß die verabreichte Fruchtzuckermenge unter Umständen den Tagesbedarf der Leber überschreiten und somit zur Stoffwechselverschlechterung führen würde. Als möglicher Nachteil des Sorbit mußte in Rechnung gestellt werden, daß bei dieser großen Menge mitunter Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes auftreten würden. Um diesen eventuell zu erwartenden Schwierigkeiten zu begegnen — Sorbit-Unverträglichkeit einerseits, Überschreitung der für die Fruktose-Utilisation gesetzten Grenze andererseits — wählten wir noch eine dritte Applikationsform, nämlich die eines Gemisches von je 40 g Sorbit und 40 g Fruktose pro die. Auf diese Weise glaubten wir die geschilderten möglichen Nachteile der Substanzen gegebenenfalls kompensieren und ihre Vorteile zur Wirkung bringen zu können.

Methodik:

Die Untersuchungen wurden an 30 Patienten vom Typ des Altersdiabetes in der Med. Univ.-Poliklinik München vorgenommen. Es handelte sich dabei um Diabetiker mit stabiler Stoffwechsellage, die seit Jahren die Ambulanz dieser Klinik aufsuchen und bei denen nach den vorangegangenen Erfahrungen eine hohe Sicherheit bestand, daß sie die ihrem Sollgewicht entsprechend verordnete Diabetes-Diät einhielten sowie die weiteren therapeutischen Maßnahmen (Insulin- bzw. Tablettenbehandlung) befolgten.

Alle 30 Patienten erhielten jeweils eine Woche lang täglich 80 g Sorbit oder Fruktose oder ein Gemisch von 40 g Sorbit und 40 g Fruktose. Die Reihenfolge der Verabfolgung dieser Substanzen wurde bei jedem Patienten nach zufälligen Gesichtspunkten geändert. Dadurch sollte vermieden werden, daß eine möglicherweise bestehende Änderung in der Tolerierung der einen Substanz infolge der vorausgegangenen Verabreichung der anderen Substanz Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse nimmt, was bei einer nicht geänderten Reihenfolge immerhin denkbar wäre. Die Patienten erhielten die Substanzen in kleinen Beutelchen à 10 g und wurden angehalten, den Inhalt der 8 Beutelchen über den Tag verteilt zusätzlich zu der vorgeschriebenen Diät zu nehmen. Lediglich die morgendlichen Portionen waren insoweit festgelegt, als die Patienten zum ersten Frühstück vor der ersten Blutzuckerbestimmung (9.30 Uhr) 20 g der Substanz und zwischen der ersten und zweiten Blutzuckerbestimmung (zwischen 9.30 und 11.30 Uhr) 10 g nehmen sollten. Zwischen den Versuchswochen lag jeweils eine Pause von 4—5 Tagen. Die Blutzuckerbestimmungen (keine Nüchternwerte) wurden als Halbtagsprofil zu den oben angegebenen Zeiten nach der *Hagedorn-Jensen*schen Methode (9) durchgeführt. Außerdem brachten die Patienten zu dieser Bestimmung eine Probe des 24-Stunden-Harns vom Vortag mit. Diese Probe war der vom Patienten gemessenen 24-Stunden-Harnmenge entnommen und erlaubte — nach polarimetrischer Bestimmung des Harnzuckers in Prozent — die Errechnung der über 24 Stunden ausgeschiedenen Harnzuckermenge.

Vor der Verabreichung der Prüfsubstanzen wurden zunächst zwei Blutzuckerprofile und zwei Harnzuckerkontrollen in der beschriebenen Weise an verschiedenen Tagen vorgenommen. Eine weitere Kontrolle erfolgte 4 Wochen nach Beendigung des Versuchs. Im Verlaufe einer Versuchswoche, in der jeweils eine Substanz verabreicht wurde, wurden am 1., 4. und 7. Tag in oben beschriebener Weise die Blutzuckerhalbtagsprofile bestimmt. Die Bestimmung des innerhalb 24 Stunden im Harn ausgeschiedenen Zuckers erfolgte jeweils nur am 4. und 7. Tag, da ja ein am 1. Tag mitgebrachter Harn in einem Zeitraum gesammelt worden wäre, in dem die Patienten noch keine Prüfsubstanz genommen hatten.

Bei den Versuchspersonen handelte es sich durchwegs um Patienten, bei denen eine Änderung der Insulin-, Tabletten- oder Diätbehandlung auch eine Änderung der Stoffwechselergebnisse bedeutet hätte. Allein mit Diät behandelte Patienten z. B. waren also nur solche Diabetiker, bei denen schon geringe Kostzulagen zu einer Stoffwechselverschlechterung geführt hätten. Bei keinem der 30 Patienten wurden während des gesamten Versuchs einschließlich Vor- und Nachuntersuchung Änderungen in der Diabetesbehandlung vorgenommen, abgesehen von den beschriebenen Modifikationen in der Verabfolgung der Prüfsubstanzen. Neben den Blut-Glukosebestimmungen wurden gleichzeitig Fruktose- und Sorbitbestimmungen im Blut durchgeführt nach der Methode von *Stöhr* (27) bzw. von *West* und *Rapoport* (33). Jeder Patient wurde bei jeder Kontrolle eingehend nach seinem Urteil über die verabreichte Prüfsubstanz befragt. Besonderer Wert wurde auf Aussagen hinsichtlich des Wohlgeschmacks und möglicherweise aufgetretener gastro-intestinaler Nebenerscheinungen gelegt. In jedem Fall vermieden wir, gewisse Symptome in den Patienten „hineinzufragen". So wurde z. B. bei Fragen nach gastro-intestinaler Unverträglichkeit niemals nach Meteorismen oder Durchfällen gefragt. Die Patienten wurden vielmehr befragt, ob sie obstipiert seien.

Kritik: Die beschriebenen Untersuchungen wurden nicht an stationären, sondern an ambulanten Patienten vorgenommen. Nach unserer Ansicht sind solche Diabetiker für diese Untersuchungen geeigneter als Zuckerkranke, die zumeist aus anderen Gründen (Infektionen, andere Komplikationen) stationär aufgenommen wurden. Aber selbst im Vergleich mit eigens

für einen solchen Versuch stationär aufgenommenen Patienten scheint uns die Beurteilung ambulanter Diabetiker geeigneter zu sein. Nur bei letzteren nämlich ist im allgemeinen das nötige, dem Alltagsleben entsprechende Maß körperlicher Betätigung garantiert. Weder bei ambulanten noch bei stationären Patienten ist praktisch eine Gewähr gegen Diätverletzungen gegeben. Wir glaubten dem wohl wichtigsten Einwand, der mangelnden Beaufsichtigung bezüglich der Nahrungszufuhr durch die Patienten, durch sorgfältige Auswahl der Versuchspersonen zu begegnen. Diese Auswahl hatte einen um so größeren Wert, als die 30 Patienten seit mindestens einem, meist aber seit vielen Jahren von der Diabetiker-Ambulanz der Med. Poliklinik betreut wurden und sich als zuverlässig erwiesen hatten. Es durfte deshalb angenommen werden, daß die Patienten ihre Diät einhalten und zusätzlich die an sie abgegebenen Prüfsubstanzen in der vorgeschriebenen Weise zu sich nehmen würden. Diese Bereitschaft war um so eher zu erwarten, als die Patienten im allgemeinen erfreut waren, sich mit den verabreichten Substanzen Getränke und Speisen süßen zu können.

Ergebnisse:

Im folgenden werden die wichtigsten Resultate der einzelnen Gruppen in Tabellenform wiedergegeben. Die Einzelergebnisse der 30 Patienten sowie eine ausführliche Kasuistik kann an anderer Stelle eingesehen werden (35).

Tabelle 1

Durchschnittsergebnisse von 30 Diabetikern, an die jeweils eine Woche lang 80 g pro die Fruktose oder Sorbit oder Fruktose-Sorbit-Gemisch verabreicht wurde, verglichen mit den Kontrollwerten vor und nach der Belastung. Pro Patient wurden als Kontrollen ohne Belastung 6 Blutzuckereinzelwerte und 3 Harnzuckerbestimmungen berücksichtigt, während für die einzelnen Belastungen jeweils 6 Blutzuckereinzelwerte und 2 Harnzuckerbestimmungen bei der Errechnung der Durchschnittsergebnisse Berücksichtigung fanden.

	Blutglukose in mg%	Harnzucker in g/24 h
Resultate der Kontrollen vor und nach der Belastung	169	9,0
Resultate während der Fruktose-Belastung	153	12,2
Resultate während der Sorbit-Belastung	154	11,9
Resultate während der Fruktose-Sorbit-Belastung	152	11,1

Tabelle 2

Durchschnittsergebnisse von 30 Diabetikern, an die jeweils eine Woche lang 80 g pro die Fruktose oder Sorbit oder Fruktose-Sorbit-Gemisch verabreicht wurde, verglichen mit den Kontrollwerten vor der Belastung. Pro Patient wurden als Kontrolle vor der Belastung jeweils 2 Blutfruktose- und 2 Blutsorbiteinzelwerte berücksichtigt, während für die einzelnen Belastungen jeweils 6 Blutfruktose- und Blutsorbiteinzelwerte bei der Errechnung der Durchschnittsergebnisse Berücksichtigung fanden.

	Blutfruktose in mg%	Blutsorbit in mg%
Resultate der Kontrollen vor der Belastung	10,7	1,53
Resultate während der Fruktose-Belastung	14,4	1,54
Resultate während der Sorbit-Belastung	11,8	1,58
Resultate während der Fruktose-Sorbit-Belastung	11,6	1,59

Tabelle 3

Häufigkeit und Ausmaß der Änderung der durchschnittlichen Blutglukosewerte bei 30 Diabetikern ohne und mit Belastung. Verglichen werden die Kontrollwerte ohne Belastung mit den Werten während der Belastung.

in mg%		Fruktose-Belastung	Sorbit-Belastung	Fruktose-Sorbit-Belastung
Anstieg	um mehr als 100	0	0	0
	50—100	0	0	0
	20— 50	3	6	3
Unverändert (+ oder — 20)		13	13	13
Abfall	20— 50	11	7	10
	50—100	3	3	4
	um mehr als 100	0	1	0
		30	30	30

Tabelle 4

Häufigkeit und Ausmaß der Änderung der durchschnittlichen Harnzucker-Ausscheidung bei 30 Diabetikern ohne und mit Belastung. Verglichen werden (wie in Tabelle 3) die Kontrollwerte ohne Belastung mit den Werten während der Belastung.

in g/24 h		Fruktose-Belastung	Sorbit-Belastung	Fruktose-Sorbit-Belastung
Anstieg	um mehr als 25	3	3	3
	10—25	4	2	1
	3—10	3	3	5
Unverändert (+ oder — 3)		14	16	16
Abfall	3—10	2	4	2
	10—25	4	1	3
	um mehr als 25	0	1	0
		30	30	30

Tabelle 5

Verträglichkeit der Prüfsubstanzen nach Aussagen der 30 Versuchspersonen.

	Fruktose	Sorbit	Fruktose-Sorbit
Keine Beschwerden	29	14	16
Meteorismus; leicht laxierende Wirkung	1	3	9
Gelegentliche Durchfälle	0	8	1
Gehäufte, stärkere Durchfälle	0	5	4
	30	30	30

Diskussion der Ergebnisse:

Aus der Tabelle 1 ist zu ersehen, daß zwischen den Ergebnissen vor und nach sowie den Ergebnissen während der Belastung mit den verschiedenen Prüfsubstanzen keine nennenswerten Unterschiede bestehen. Weder die „besseren" Blutzucker-Durchschnittswerte während der Belastungsproben noch die „besseren" Harnzuckerwerte ohne Belastung erlauben bei den vorhandenen geringen Unterschieden für sich allein irgendwelche besonderen Schlüsse. Daß diese Unterschiede biologisch nicht signifikant sind, wird geradezu bewiesen durch dieses gegensätzliche Verhalten der Blut- und Harnzuckerwerte. Wird doch hierdurch angezeigt, daß die geringen Differenzen zufälliger Natur sein müssen, da sonst Blut- und Harnzuckeränderungen parallel verlaufen würden. Im übrigen ist naheliegend, daß eine vermehrte Glukose-Ausschwemmung während der Belastung wegen des, wenn auch geringen, diuretischen Effektes der Prüfsubstanzen (immerhin 80 g pro die!) zu erwarten wäre. Es darf jedoch nochmals betont werden, daß die nur sehr geringen Unterschiede in der Harnzuckerausscheidung an sich keiner besonderen Erklärung bedürfen. In Ergänzung zu den in Tab. 1 angeführten, sich geradezu verblüffend gleichenden Ergebnissen vor und nach bzw. wäh-

rend der Belastung ist auch aus den Tabellen 3 und 4 zu erkennen, daß Häufigkeit und Ausmaß der Änderungen nach Belastung gering sind und keinerlei Gesetzmäßigkeiten unterliegen. Dies läßt sich auch bei der Betrachtung der einzeln aufgeführten Ergebnisse der 30 Versuchspersonen verdeutlichen (35). Kein Patient reagierte — analog zu unseren eingangs gemachten Ausführungen — etwa in der Weise, daß er vor und nach Belastung gute Werte, unter Sorbit etwas schlechtere, unter Fruktose-Sorbit-Gemisch noch schlechtere und unter Fruktose allein die schlechtesten Stoffwechselergebnisse aufwies. Wenn es innerhalb der Belastungsperioden einer Versuchsperson zur Änderung der Blut- und Harnzuckerresultate kam, dann war niemals eine solche Gesetzmäßigkeit zu erkennen. Diesem Verhalten entspricht, daß auch die geprüften Substanzen untereinander keinerlei abweichendes Verhalten hinsichtlich ihrer Tolerierung durch den diabetischen Organismus aufwiesen.

Auch die Betrachtung der durchschnittlichen Blutfruktose- und Blutsorbitwerte läßt kaum auffallende Unterschiede erkennen (Tabelle 4). Wenn sich auch beim Studium der Einzelergebnisse mitunter nicht unerhebliche Schwankungen zeigen (35), so läßt sich dennoch keine charakteristische Verhaltensweise wahrnehmen. Die relativ hohen Blutfruktosewerte vor der Belastung lassen sich erklären durch den hohen Anteil von Obst in der Diät unserer Patienten und durch die Tatsache, daß bei Verwendung der *Stöhr*schen Fruktosebestimmungsmethode in den unteren Bereichen (bis zu ca. 10 mg%) häufig überhöhte Werte festgestellt werden. Bei Betrachtung der Fruktose-Durchschnittswerte vor und nach Fruktose-Belastung sieht man lediglich den erwarteten geringen Anstieg des Fruchtzuckers im Blut, während der minimale Fruchtzuckeranstieg nach Sorbit- bzw. Fruktose-Sorbit-Gemisch-Belastung seine Erklärung durch die in der Leber stattfindende Umwandlung des zugeführten Sorbit in Fruktose finden könnte. Diese Werte und die vor, während und nach der Belastung praktisch gleichen Durchschnittswerte des Blutsorbit, die den in der Literatur angegebenen geringen Normalwerten beim Menschen entsprechen, erlauben im Zusammenhang mit der geschilderten unveränderten diabetischen Stoffwechsellage — erkennbar am Verhalten der Blutglukose und des Harnzuckers — den Schluß, daß die zugeführten Prüfsubstanzen vollständig utilisiert werden und daß im allgemeinen eine zusätzliche Tolerierung von 80 g Fruktose oder Sorbit bzw. Fruktose-Sorbit-Gemisch pro die (= ca. 320 Kalorien) für den diabetischen Organismus durchaus möglich ist.

Der Tabelle 5 ist zu entnehmen, daß jedoch in anderer Hinsicht — nämlich im Hinblick auf die gastro-intestinale Verträglichkeit — ein deutlicher Unterschied zwischen den Substanzen besteht. Die Verabreichung von 80 g Sorbit pro die führte häufig, die Applikation von 80 g Fruktose pro die praktisch nie zu unangenehmen Nebenerscheinungen. Auch bei der Verabreichung des Gemisches (40 g Fruktose und 40 g Sorbit) gaben die Patienten oft gastro-intestinale Störungen an. Dies stimmt überein mit den Angaben einiger Voruntersucher, die solche Nebenerscheinungen bei noch geringeren Sorbitmengen feststellten (6, 17, 22). Das völlige Ausbleiben solcher Störungen, wie sie den Angaben anderer Autoren zu entnehmen sind (2, 8), konnten wir nur bei etwa der Hälfte der Probanden beobachten. Unsere eingangs angestellten Überlegungen, die uns zur Verabreichung des Fruktose-Sorbit-Gemisches veranlaßten, erwiesen sich also in praxi in zweifacher Hinsicht als unrichtig: einerseits wurden selbst 80 g Fruktose pro Tag durchwegs ohne wesentliche Änderungen der Stoffwechsellage gut toleriert, andererseits traten aber unter 80 g, ja sogar noch unter 40 g Sorbit bei vielen Patienten beträchtliche gastro-intestinale Störungen auf.

Alle Versuchspersonen erklärten uns auf Befragen, daß sie die verabreichte Menge von 80 g süßender Substanz als zu hoch empfunden hätten. Es hätte ihnen völlig genügt, wenn sie ca. 30—60 g pro die genommen hätten. Übereinstimmend wurde — selbst wenn man von den geschilderten Nebenerscheinungen des Sorbit absieht — dabei der Fruktose wegen des Wohlgeschmacks dieses Zuckers der Vorzug gegeben. Es besteht also von seiten des Diabetikers zumeist gar kein Bedürfnis, ausnehmend große Zuckermengen zuzuführen. Die Gefahr einer Überschreitung der zu erlaubenden Menge des Süßungsmittels ist deshalb auch schon aus psychologischen Gründen gering.

Aus unseren Untersuchungsbefunden und den Aussagen der Versuchspersonen glauben wir folgende Folgerungen ziehen zu dürfen:

1. Zusätzlich zur Diabetes-Diät verabreichte tägliche Mengen von jeweils 80 g Fruktose oder Sorbit oder Fruktose-Sorbit-Gemisch können von Altersdiabetikern im allgemeinen gut toleriert werden.
2. Hinsichtlich der Stoffwechselbeeinflussung sind die beiden geprüften Substanzen sowie das Gemisch völlig gleichwertig.
3. Im Verlaufe des Versuches war keine Abnahme der Toleranz gegen die Prüfsubstanzen festzustellen.
4. Sorbit und das Gemisch Fruktose-Sorbit führen bei einer Menge von 80 g pro die oft, Fruktose allein praktisch nie zu gastro-intestinalen Nebenerscheinungen.
5. Die vom Diabetiker gewünschte Menge Süßungsmittel (Zucker oder Zuckeralkohol) liegt im allgemeinen zwischen 30 und 60 g pro die.
6. Deshalb bestehen keine Einwendungen, Fruktose als Süßungsmittel in dieser vom Diabetiker gewünschten Menge über den Tag verteilt ohne Anrechnung auf die Kohlenhydrate in der Diät zu erlauben.

Schrifttum: 1. Adcock, L. H. and Gray, C. H.: Biochem. J., 65 (1957), S. 554. — 2. Bernhard, H.: Med. Klinik, 48 (1953), S. 146. — 3. Bouchardat, A.: De la glykosurie on Diabète sucré. 2. Aufl., Paris (1883). — 4. Editorial: Nutrition Reviews, 12 (1954), S. 178—179. — 5. Editorial: Nutrition Reviews, New York, 14 (1956), S. 236. — 6. Ellis, W. F. and Krantz, John, Jr.: Journal Biol. Chem., 141 (1941), S. 147. — 7. Eppinger und Falta: In Faltas Ref. Die Therapie des Diabetes. Ergeb. Inn. Med. und Kinderheilkunde, 2 (1908), S. 94. — 8. Grafe, E.: Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh. u. ihre Behandlung, 2. Aufl., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958), S. 539. — 9. Hagedorn, H. Ch. u. Jensen, J.: Zit. nach Müller, F. u. Seifert, O. Taschenbuch d. Med. Klin. Diagnostik, 66. Aufl., J. F. Bergmann, München (1949), S. 232. — 10. Kaufmann, E.: Klin. Wschr., 8 (1929), S. 66. — 11. Külz, E.: Beiträge z. Path. u. Therap. d. Diabetes mell., 1 (1874), S. 130. — 12. Kurcz, R.: Med. Klinik, 27 (1931), S. 1064. — 13. Mehnert, H., Stuhlfauth, K., Mehnert, B., Lausch, R., Seitz W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 1138. — 14. Minkowski, O.: Arch. exper. Path. Pharm., 31 (1893), S. 85. — 15. Mohnike, G. u. Reinhold, H.: Dtsch. Gesundheitswesen, 9 (1954), S. 432. — 16. Moorhouse, J. and Kark, R.: Amer. J. Medicine, 23 (1957), S. 46. — 17. von Noorden, C. u. Isaak, S.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin (1917). — 18. von Noorden, K. H.: Dtsch. Med. Wschr., 55 (1929), S. 483. — 19. Olmsted, W. H.: Diabetes, 2 (1953), S. 132. — 20. Patzschke, K.: Klin. Wschr., 33 (1955), S. 391. — 21. Payne, W. W.: Lancet, 225, 1257 (1933), S. 12. — 22. Peters, R. and Lock, R. H.: Brit. Medical Journal, Sept. (1958), S. 13. — 23. Planscherel, F., Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 28. — 24. Schneeweiß, J.: Therapie d. Gegenwart, 95 (1956), S. 293. — 25. Seitz, W.: Klin. Wschr., 32/33 (1943), S. 519. — 26. Shuman, C. R., Kemp, R. L., Coyne, R. and Wohl, M. G.: Amer. J. Clin. Nutrition, 4 (1956), S. 61. — 27. Stöhr, R.: Hoppe Seyler's Zschr. physiol. Chemie, 222 (1933), S. 261. — 28. Strauß, E., Hiller, J.: Ärztl. Forschung, 6 (1952), S. 326. — 29. Stuhlfauth, K.: Insulin u. Insulintherapie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1956), S. 145. — 30. Stuhlfauth, K.: Med. Klinik, 36 (1958), S. 1554. — 31. Thannhauser, S. J., Meyer, K H.: Münchn. med. Wschr., 76 (1929), S. 356. — 32. Voss, G.: Ärztl. Wschr., 12 (1957), S. 637. — 33. West, C. D. u. Rapoport, S.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. (Am.), 70 (1949), S. 141. — 34. Wick, A. N., Almen, M. C., Lionel, J.: Journ. Amer. Pharm. Assoc., 40 (1951), S. 542. — 35. Wiener, L. A.: Inaug. Diss. München, 1959. — 36 Wolf, H. P.: Med. Klinik, 54 (1959), S. 20.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Unserer technischen Mitarbeiterin, Fräulein *K. Wallem*, sei an dieser Stelle für ihre genaue und zuverlässige Arbeit gedankt.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. H. Mehnert, Prof. Dr. med. K. Stuhlfauth, Dr. rer. nat. B. Mehnert, Dres. med. L. Wiener u. A. Hoeflmayr, Med. Univ.-Poliklinik, München 15, Pettenkoferstr. 8a.

DK 616.379 - 008.64 - 085 : 547.455.633

Aus der Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten — Hôpital Claude Bernard — Paris XIX (Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. *P. Mollaret*)

Lähmungen bei Störungen des Kaliumstoffwechsels

von P. MOLLARET

(Schluß)

III. Teil

Versuch einer physio-pathologischen Synthese

Die Gegenüberstellung der theoretischen Grundlagen und des klinischen Materials muß zu zwei Schlußfolgerungen führen, die für alle Dyskaliämien gelten, ganz gleich, ob sich diese nun in einem Zuviel oder in einem Zuwenig an Serumkalium äußern.

Der erste Schluß ist der: Alle derartigen Lähmungen sind funktioneller Natur. Das wird bewiesen durch den auffallend reversiblen Charakter der Störung wie durch die Parallelität des Krankheitsverlaufes zur humoralen Störung, wenn man davon absieht, daß die letztere eine gewisse seitliche Distanz aufweist. Da Autopsien selten durchgeführt wurden, läßt es sich zwar nicht sicher nachweisen, daß anatomisch greifbare Veränderungen fehlen; allerdings kann man den völlig negativen Befund histologischer Untersuchungen in zwei Fällen, bei denen der Tod während eines Anfalls eingetreten war, anführen (ein Fall von *C. A. Finch* und *J. F. Marchand* und ein *persönlicher* Fall).

Der zweite Schluß ist der: Diese im wesentlichen funktionelle Krankheit betrifft die motorische Peripherie, das heißt die Nervenendplatte, und zwar entweder insgesamt oder unter Bevorzugung der Muskelfasern, der Neurone oder der Synapsen. Ich persönlich neige zu letzterer Auffassung. Damit lassen sich gewisse klinische Nuancen erklären, wie das Befallensein bzw. die Unversehrtheit der idiomuskulären Kontraktilität sowie das Vorhandensein bzw. das Fehlen sensibler Störungen.

Nach diesen beiden allgemeinen Feststellungen wollen wir zusammenfassen, was man auf dem Gebiete jeder der beiden Gruppen von Dyskaliämien an Befunden erheben kann.

Hypokaliämie

1. Die pathogene Bedeutung eines Plasmadefizits an Kalium geht schon aus der Häufigkeit der Hypokaliämie und aus der Parallelität ihrer Entwicklung mit den motorischen Ausfällen hervor.

2. Der Hypokaliämie können sich andere Faktoren zur Seite stellen, denen man zweckmäßigerweise eine ebenso große pathogene Bedeutung beimessen sollte wie dem Serumspiegel anderer Kationen und dem Säurebasengleichgewicht. Diese Faktoren sind allerdings noch nicht isoliert untersucht worden, und ihre Veränderungen sind mitunter schwer zu deuten.

3. Erwähnen wir ein letztes Mal, daß neben dem absoluten Kaliumwert bei der Hypokaliämie sicher der Plötzlichkeit eine wichtige Bedeutung zukommt, mit der sich die Hypokaliämie entwickelt; umgekehrt kann eine allmähliche Entwicklung eine relativ große Toleranz gegenüber sehr niedrigen Kaliumwerten erklären.

4. Physio-pathologisch findet man bei der Hypokaliämie durchgängig eine anhaltende Hyperpolarisation des Myons und der myo-neuralen Verbindung, die ihrerseits eine Erhöhung des Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ nach sich zieht.

5. Es ist leicht einzusehen, daß nach einem schroffen Sturz des Serumkaliumspiegels, der den Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ bis zum kritischen Punkt, bis zum Ausbruch der Lähmung, vergrößert hat, eine Kaliumchloridinjektion die Lähmungen zum Schwinden bringt, sobald sich nur der Serumkaliumspiegel wieder normalisiert hat und noch ehe der Kaliummangel selbst völlig kompensiert ist.

6. Bei der *Westphal*schen Krankheit scheint der Serumkaliumspiegel ausschließlich während der paroxysmalen Lähmung erniedrigt zu sein; dementsprechend konnte man eine Erhöhung des Zellkaliums im Muskel direkt durch Muskelbiopsie und indirekt durch Differentialmessungen des arteriellen und venösen Serumkaliums an Gliedmaßensegmenten nachweisen.

7. Die Injektion von Glukose und Insulin, die Ki erhöht und Ke erniedrigt, erweist sich ebenso pathogen, da sie die Lähmungen steigert oder auslöst.

8. Nach intraarterieller Injektion von Azetylcholin ist eine Resistenz gegenüber der normalen depolarisierenden Wirkung dieses Mittels zu beobachten; damit ist eine Hyperpolarisation der Membran bewiesen.

9. Schließlich kann die Injektion von Prostigmin, die die Hyperpolarisation der Membran herabmindert, die Lähmungen bessern (Beobachtung an dem Patienten von *J. Decourt u. Mitarb.*, 1955).

Hyperkaliämie

1. Die pathogene Bedeutung eines Zuviel an Plasmakalium muß hervorgehoben werden in Anbetracht der Häufigkeit der Hyperkaliämie und des Parallelismus zwischen der Entwicklung der Lähmung und der Hyperkaliämie sowie schließlich auf Grund der Tatsache, daß schon ein Kaliumüberschuß in der Nahrung genügt, um eine Lähmung auszulösen.

2. Der Hyperkaliämie können sich Faktoren zugesellen, die zwar den Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ verringern, isoliert aber keine Lähmung hervorrufen können, wie zum Beispiel Hyponatriämie

oder eine metabolische Azidose, die ihrerseits das Spannungspotential der Zellmembran verändert. Im übrigen scheint die Hyperkaliämie nur in besonderen Fällen die alleinige Ursache zu sein, wie es zum Beispiel nach einer übermäßigen Kaliumzufuhr bei der Adynamia episodica hereditaria vorkommen kann oder bei einem *Addison*kranken, der mit Hormonsubstitution behandelt wurde.

3. Auch bei der Hyperkaliämie muß auf die Plötzlichkeit der Entstehung hingewiesen werden.

4. Physio-pathologisch findet man bei der Hyperkaliämie durchgehend eine anhaltende Depolarisation der motorischen Endplatte und der Nervenfaser, woraus eine Erniedrigung des Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ resultiert.

5. Eine massive Kaliumzufuhr kann den Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ so weit erniedrigen, daß eine Lähmung entsteht, bevor eine sekundäre Erhöhung des Ki kompensatorisch wirken kann.

6. Die Erhöhung des Serumkaliumspiegels wird während des paralytischen Anfalls der *Gamstorp*schen Krankheit beobachtet, wobei sich der Quotient $\frac{Ki}{Ke}$ infolge der Verkleinerung des Zählers weiter erniedrigt.

7. Die Injektion von Glukose und Insulin bringt die Lähmung zum Abklingen.

8. Die Injektion von Prostigmin, das die Zellmembran depolarisiert, kann die Lähmung verstärken (Beobachtung an den Patienten von *L. J. Marks* und *E. Feet* und von *P. Mollaret, M. Goulon* und *M. Tournilhac*).

Vorläufige Schlußfolgerungen

Die Lähmungen bei Hypokaliämie sind funktionell und reversibel; ihr Sitz ist peripher; sie werden durch eine Hyperpolarisation der Zellmembranen verursacht, die eine bestimmte Zeitdauer anhält und an eine Erhöhung des Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ geknüpft ist. Das Befallensein der idiomuskulären Kontraktilität, die elektrische Unerregbarkeit der Muskelfaser, und das Fehlen sensibler Störungen machen es wahrscheinlich, daß die Hyperpolarisation vorwiegend die Muskelfaser und die motorische Endplatte betrifft.

Die Lähmungen bei Hyperkaliämie sind auch funktionell und reversibel; ihr Sitz ist auch peripher. Im Gegensatz aber werden sie von einer Depolarisation der Zellmembranen veranlaßt, die eine bestimmte Zeit dauert und an eine Erniedrigung des Quotienten $\frac{Ki}{Ke}$ geknüpft ist. Diese Erniedrigung kann durch eine Azidose und eine Hyponatriämie, wie sie häufig gleichzeitig vorliegen, verstärkt werden.

Die Erhaltung der idiomuskulären Kontraktilität, das Vorhandensein von Dysästhesien und sogar von objektiven sensiblen Störungen legt den Gedanken nahe, daß die Depolarisation vorwiegend die Nervenfaser, vielleicht aber auch die motorische Endplatte, betrifft.

Schrifttum: Goulon, M.: Les problèmes de réanimation respiratoire posés par les paralysies avec dyskaliémie, in Journée de réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude-Bernard (8 octobre 1958), S. 60—70. — Goulon, M., Rapin, M. et Tournilhac, M.: Paralysies avec dyskaliémie, in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, vol. Système Nerveux, Nr. 17. 109 (1959), S. 1—11. — Goulon, M., Mercier, J. N., Reilly, J. et Laporte, A.: Carcinome langerhansien responsable de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère avec paralysies et d'hypokaliémie. Hypokaliémie par transfert et déplétion. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 75 (1959), 16/17, S. 578—590. — Laporte, A., Goulon, M., Mercier, J. N. et Leborgne, P.: Paralysies récidivantes avec hyperkaliémie secondaires à l'ingestion répétée de Cl K chez un addisonien traité. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 34046 (1958), S. 935—939. — Mollaret, P.: La réanimation respiratoire à l'Hôpital Claude-Bernard, in Acquisitions Médicales récentes, Flammarion édit. (1959), S. 5—21. — Mollaret, P.: Méthodes de réanimation et de traitement des paralysies respiratoires, Bruxelles Méd., 39 (1959), 39, S. 1235—1248. — Mollaret, P., Bastin, R., Goulon, M., Rapin, M., Lissac, J. et Pocidalo, J. J.: Le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë. Rapport au XXIV° Congrès de Médicine, Lausanne (1959), Masson édit. S. 461—525. — Mollaret, P., Goulon, M. et Rapin, M.: Quadriplégie, hypokaliémie et acidose hyperchlorémique après urétéro-sigmoïdostomie bilatérale, Rev. Neurol., 95 (1956), 5, S. 345—356. — Mollaret, P., Goulon, M. et Corcket, M.: Un exemple de sémiologie trompeuse par déplétion potassique — Paralysie de la nuque et des membres au cours d'une méningite tuberculeuse de l'adulte — Presse méd., 67 (1959), 33, S. 1343—1345. — Mollaret, P., Goulon, M. et Tournilhac, M.: Contribution à l'étude des paralysies avec hyperkaliémie — I Rôle de l'insuffisance corticosurrénalienne, Rev. Neurol., 98 (1958), 5, S. 341—357. — II Les paralysies avec hyperkaliémie au cours de l'insuffisance rénale — III l'adynamia episodica herediteria de Gamstorp — IV Essai de synthèse générale, Ibidem, 96 (1958), 2, S. 241—263. — Mollaret, P., Goulon, M. et Tournilhac, M.: A propos de deux cas de paralysie périodique. Etude clinique et biologique (à paraître). — Mollaret, P., Pocidalo, J. J., Lissac, J. et Demongeot, C.: Modifications humorales, circulatoires et électrocardiographiques au cours de l'acidose respiratoire aiguë chez le Chien soumis à la respiration dite par diffusion. C. R. Soc. Biol., 150 S. 2168—2172. — Tournilhac, M.: Contribution à l'étude des paralysies avec dyskaliémies, Maloine édit., Paris (1959).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Dr. med. P. Mollaret, Hôpital Claude-Bernard, Clinique des Maladies Infectieuses; 10, Avenue Porte d'Aubervilliers; Paris XIXe.

DK 616 - 009.11 : 616.152.32

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Zagreb, Jugoslawien (Vorstand: Prof. Dr. med. *A. Hahn*)

Resultate der Behandlung des malignen endokrinen Exophthalmus mit Cortison

von M. SUČIĆ und N. KOVAČIĆ

Zusammenfassung: Es werden 4 Fälle von malignem Exophthalmus, die mit Cortison behandelt wurden, geschildert. Bei 2 Patienten entwickelte sich der maligne Exophthalmus im Rahmen eines Morbus *Basedowi*, bei 2 Patientinnen nach einer subtotalen Strumaresektion im Verlauf der medikamentös-chirurgischen Behandlung der Hyperthyreose.

Die Kranken mit malignem Exophthalmus im Rahmen von *Basedow*scher Krankheit erhielten außer Cortison mäßige Dosen von Thyreostatika und Sedativa, jene mit malignem Exophthalmus nach Strumaresektion befanden sich in einer leichten Hypothyreose. Thyral besserte den hypothyreotischen Zustand, übte aber auf den Exophthalmus keinen Einfluß aus. Daher wurde außer Thyral auch Cortison appliziert.

Alle Patienten nahmen Cortison nach dem gleichen Schema ein: durch die ersten 6—8 Wochen 100 mg täglich, danach 25 mg täglich durch mehrere Monate.

Bei 2 Kranken wurde ein bedeutender Rückgang von Exophthalmus und periorbitalem Ödem erzielt, im dritten Fall wurde das Fortschreiten des Exophthalmus aufgehalten. Der vierte Patient reagierte auf Cortison mit wesentlicher Verminderung der Protrusion der Bulbi und des periorbitalen Gewebes; während der Behandlung entwickelte sich jedoch eine rechtsseitige Endophthalmitis und das Auge mußte enukleiert werden.

Wir sind der Ansicht, daß es angebracht ist, die Behandlung des malignen endokrinen Exophthalmus mit Cortison zu versuchen.

Summary: 4 cases of malignant exophtalmos treated with cortisone are presented. In two patients malignant exophtalmos developed in connection with Basedow's disease, in 2 female patients following subtotal strumectomy in the course of medicamentous-surgical treatment of their hyperthyreosis.

The patients with malignant exophtalmos in connection with Basedow's disease were given moderate doses of thyrostatics and sedatives in addition to cortisone, those with malignant exophtalmos following strumectomy were slightly hyperthyroid. This condition improved following administration of Thyral, which, however, did not affect the exophtalmos, hence cortisone was administered in addition.

Cortisone was administered to all patients according to the same scheme: 100 mg per diem for the first 6 to 8 weeks followed by 25 mg per diem for several months.

A marked recession of exophtalmos and periorbital edema was achieved in two patients, in the third case the progression of exophtalmos was checked. The fourth patient reacted to Cortisone with considerable decrease of protrusion of the eyeballs and the periorbital tissue; however, endophtalmitis of the right eye developed during the treatment and the eye had to be enucleated.

We believe that treatment of malignant endocrine exophtalmos with cortisone is well worth a trial.

Résumé: Les auteurs exposent 4 cas d'exophtalmie maligne, traités par la cortisone. Chez deux malades, l'exophtalmie maligne évolua dans le cadre de la maladie de *Basedow*, et chez deux autres malades, après une strumectomie subtotale au cours du traitement médico-chirurgical de l'hyperthyroïdie.

Les malades atteints d'exophtalmie maligne dans le cadre de la maladie de *Basedow* reçurent, outre la cortisone, des doses modérées de thyréostatiques et de sédatifs, et ceux atteints d'exophtalmie consécutive à la strumectomie, présentèrent une faible hypothyroïdie. L'administration de thyral améliora l'état hypothyroïdien, mais n'exerça aucune influence sur l'exophtalmie, raison pour laquelle la cortisone fut donnée concurremment avec le thyral.

Le schéma de traitement à la cortisone était le même pour tous les malades: une dose journalière de 100 mgr. au cours des 6 à 8 premières semaines, ensuite 25 mgr. par jour pendant plusieurs mois.

Une régression importante de l'exophtalmie et de l'œdème périorbital fut obtenue chez deux malades; dans le troisième cas, l'évolution de l'exophtalmie fut arrêtée. Le quatrième malade réagit à la cortisone par une diminution notable de la protrusion des globes oculaires et du tissu péri-orbitaire; cependant, au cours du traitement, il évolua une endophtalmie de l'œil droit, nécessitant son énucléation.

Les auteurs sont d'avis qu'il importe de tenter le traitement de l'exophtalmie maligne endocrinienne par la cortisone.

Der Exophthalmus ist eine der ernstesten Erscheinungen im Verlauf der *Basedow*schen Krankheit, doch ist er glücklicherweise selten solchen Grades, daß er im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit während der Behandlung stehen müßte.

Die Behandlung des malignen Exophthalmus erfährt immer neue experimentelle Phasen. Die Anwendung von Cortison stellt nur einen solcher Versuche dar.

Hill u. Mitarb. sowie *Fredrickson u. Mitarb.* bemerkten, daß Adrenokortikotropin (ACTH) und Cortison die Aufnahme von radioaktivem Jod (RaJ) in der Schilddrüse vermindern und die Konzentration des proteinischen Jodes im Serum herabsetzen. *Brown-Grant u. Mitarb.* sowie *Harris* und *Woods* kommen zum Schluß, daß die Adrenalsteroide die Aktivität der Schilddrüse durch eine Verminderung der Sekretion von Thyreotropin

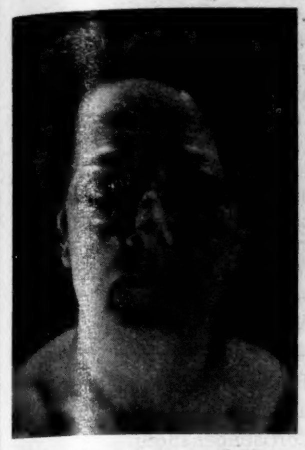


Abb. 1: Patientin P. N. vor Cortisonbehandlung. Die Lidödeme sind besonders stark.

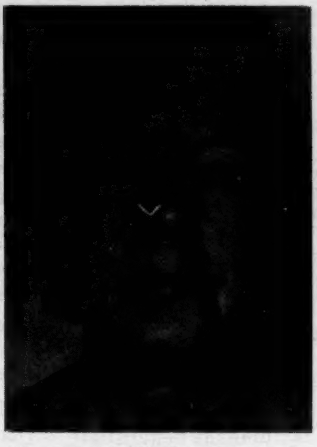


Abb. 2: Dieselbe Kranke 2 Jahre nach beendigter Cortisonbehandlung. Exophthalmus und Lidödem fast gänzlich verschwunden.

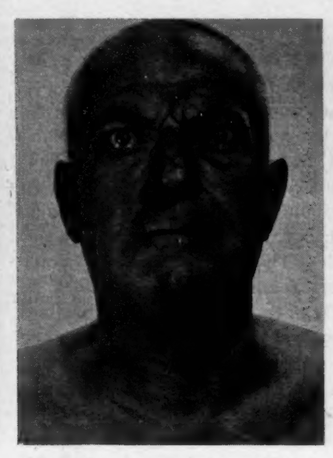


Abb. 3: Patient A. G. in aktiver Phase der *Basedow*schen Krankheit.

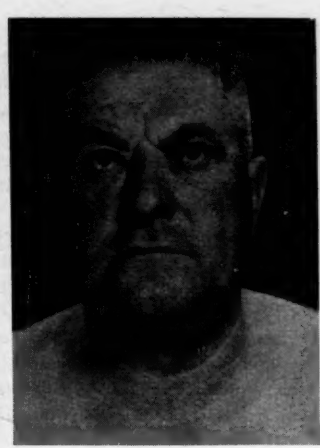


Abb. 4: Patient A. G. 6 Monate nach beendeter Behandlung.

(TSH) beeinflussen. *Dobyns* und *Wilson* konnten im Serum einiger Patienten mit schwerem oder progressivem Exophthalmus die Anwesenheit einer Substanz nachweisen, welche eine Proptosis bei Fundulus heteroclitus hervorruft. *Dobyns* und *Steelman* sind der Ansicht, daß es sich um eine besondere, nicht mit dem TSH identische Substanz handelt, und nennen sie „Exophthalmos producing Substance" (EPS). Bis dahin war die Aufmerksamkeit nur dem Thyreotropin als dem den Exophthalmus hervorrufenden Faktor geschenkt gewesen. Immerhin erfordert die Ätiologie des Exophthalmus noch immer weitere Forschung *(Brain)*.

Die Erkenntnis, daß die wahrscheinliche Ursache des Exophthalmus eine hypophysäre sei, regte viele Autoren an, die Behandlung des Exophthalmus durch Bestrahlung oder Operation der Hypophyse zu versuchen *(McCullagh u. Mitarb.*, 1946; *Albeaux-Fernet u. Mitarb.; McCullagh u. Mitarb.*, 1957; *Petr u. Pinskr; Molinatti u. Mitarb.)*. Die Resultate variieren bedeutend.

Shibusawa u. Mitarb. sind der Meinung, daß im Hypothalamus ein neurohormonaler Faktor besteht, der die Ausscheidung des hypophysären Thyreotropins beeinflußt („Thyrotrophin releasing Principle" — TRF). Auf Grund dieser Erkenntnisse behandeln einige Chirurgen den malignen Exophthalmus, indem sie die Verbindungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse durchtrennen *(McCullagh u. Mitarb.*, 1957).

Die Anwendung von Cortison in der Behandlung des malignen Exophthalmus beim Menschen befindet sich zur Zeit noch in einer experimentellen Phase. Bis jetzt konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob der Effekt durch die Inhibition des den Exophthalmus hervorrufenden Faktors in der Hypophyse, oder jenes neurohumoralen Faktors im Hypothalamus erreicht wird. Vielleicht wirkt aber das Cortison auch direkt auf das Orbitalgewebe.

Bis zur Zeit wurde Cortison von mehreren Autoren in der Behandlung des malignen Exophthalmus mit mehr oder weniger Erfolg angewendet *(Kinsell u. Mitarb.; Medical Research Council*, England; *McCullagh u. Mitarb.*, 1957; *Dowlatabadi u. Mitarb.; Brain)*.

An der Endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik in Zagreb wurde Cortison bei vier Patienten mit malignem endokrinem Exophthalmus angewandt.

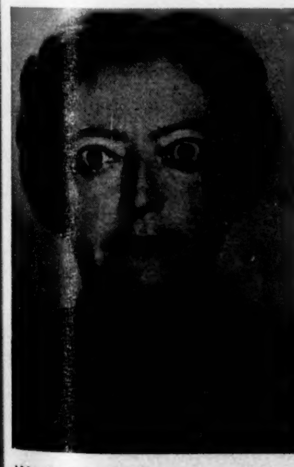


Abb. 5: Patientin K. J. vor Cortisonbehandlung. Starker Exophthalmus und leichtes Ödem der oberen Lider.

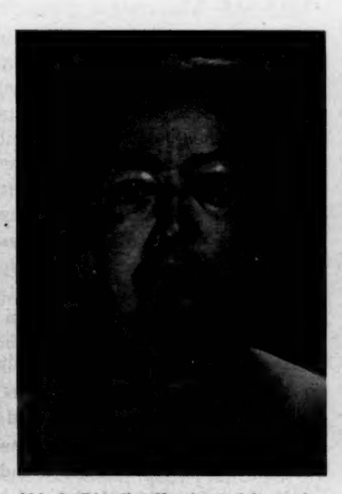


Abb. 6: Dieselbe Kranke 1 Jahr nach Cortisonbehandlung. Der Exophthalmus ist etwas reduziert. Keine Oberlidretraktion.



Abb. 7: Patient M. A. vor Cortisonverabreichung. Die Protrusio des retrobulbären Gewebes ist am rechten Auge besonders stark.

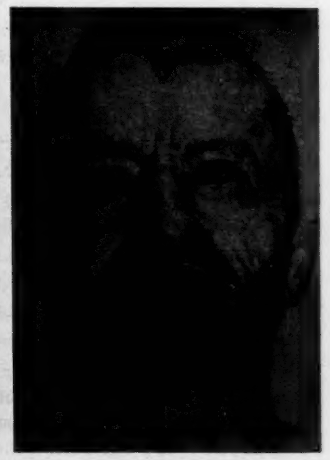


Abb. 8: Patient M. A. im Dezember 1958 während der Cortisonbehandlung. Das Ödem des periorbitalen Gewebes ist wesentlich vermindert.

Eigenes Krankengut

1. *P. N.*, weibl., 63 Jahre alt (Nr. 2126/56). Die ersten Symptome einer Hyperthyreose offenbarten sich im Januar 1956 nach einem protrahierten psychischen Trauma. Der Grundumsatz betrug +76%, der Exophthalmus beiderseitig 20 mm. Die Messungen des Exophthalmus wurden mit dem Exophthalmometer nach *Herthel* durchgeführt. Nach einer kurzfristigen Behandlung mit Thyreostatizis und ungenügender psychischer Beruhigung wurde im Juni desselben Jahres eine Schilddrüsenresektion durchgeführt. Nach der Operation entwickelten sich Symptome einer Hypothyreose (GU —11%) und ein maligner Exophthalmus. Es bestand eine starke Proptosis mit Ödemen der Lider, jedoch ohne Ophthalmoplegie. Im Oktober betrug der Exophthalmus beiderseitig 26 mm (Abb. 1, 2). Wegen Hypothyreose und Exophthalmus wurde Thyral durch einen Monat verabreicht (300 mg täglich), doch bildete sich der Exophthalmus nicht zurück. Daher wurde C o r t i s o n appliziert. Die Patientin nahm durch 6 Wochen täglich 100 mg Cortison ein; sodann wurde die Behandlung mit 25 mg täglich durch 4 Monate fortgesetzt. Schon nach einem Monat hat sich das periorbitale Ödem bedeutend vermindert, und der Exophthalmus betrug beiderseits 21 mm. Zu der Zeit wurde die Applikation des Cortisons wegen Auftreten von Hypertonie unterbrochen. Sogleich nahm der Exophthalmus wieder zu (beiderseits 24 mm). Eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse mit der Gesamtdosis von 3500 r blieb ohne das erwartete Resultat. Der Exophthalmus progredierte weiter und betrug im Juni 1957 wiederum 26 mm. Dann wurde eine Tarsorrhaphie durchgeführt. Durch all die Zeit nahm die Patientin wegen ihrer Hypothyreose 300 mg Thyral täglich und Sedativa ein. Indessen verminderte sich der Exophthalmus im Laufe des Jahres 1958. Im Sommer 1959 fühlt sich die Patientin ruhig, der Exophthalmus ist beiderseits 21 mm. Diese spontane Besserung ist wahrscheinlich mit der psychischen Beruhigung der Patientin verbunden.

Es handelt sich um einen Fall von *Basedow*scher Krankheit mit Hyperophthalmopathie nach Strumaresektion und einer postoperativen Hypothyreose. Die Verminderung des Exophthalmus und des periorbitalen Ödems im Laufe der Behandlung mit Cortison und Thyral schreiben wir dem Cortison zu, da der Exophthalmus während der Verabreichung von Thyral allein zunahm.

2. *A. G.*, männl., 61 Jahre alt (Nr. 900/54). Die Hyperthyreose begann im Jahre 1948 nach starken Aufregungen. Im April 1954 betrug der GU +40%, der Exophthalmus rechts 23 mm, links 22 mm. Gleichzeitig entwickelten sich auch prätibiale Ödeme. Der Kranke bekam durch 2 Monate 400 mg Methylthiouracil (MTU) täglich, worauf sich die Symptome der Hyperthyreose zurückbildeten, der Exophthalmus dagegen verschlechterte (R 26 mm, L 25 mm). Lidödeme waren leicht ausgeprägt, es bestand keine Ophthalmoplegie (Abb. 3, 4). Wegen des Exophthalmus wurde Cortison verordnet: 100 mg täglich durch 6 Wochen, danach 25 mg täglich durch 1 Monat. Währenddessen setzte der Kranke die Einnahme von kleinen MTU-Dosen fort. Der Exophthalmus verminderte sich (R 23 mm, L 22 mm), die prätibialen Ödeme schwanden. Bis zum Jahre 1959 traten weder Rezidive von malignem Exophthalmus noch Verschlechterungen im Sinne einer Hyperthyreose auf. Der Patient wird zur Zeit nur mit Sedativa behandelt.

Wir sind der Ansicht, daß es sich hier um einen Morbus *Basedow* mit Ophthalmopathie und prätibialen Ödemen handelt. Im Laufe der Behandlung mit MTU verschlechterte sich der Exophthalmus plötzlich, bildete sich jedoch unter Cortison wieder zurück. Wir erachten das Behandlungsergebnis von Cortison in diesem Falle als sehr gut, da sich die Hyperthyreose beruhigte, und der Exophthalmus nur eine kurze Zeit andauerte.

3. *K. J.*, weibl., 53 Jahre alt (Nr. 776/51). Die Hyperthyreose offenbarte sich im März 1951; zwei Monate später betrug der GU +58%, der Exophthalmus beiderseits 18 mm. Durch einen Monat wurde die Patientin mit MTU-Tabletten behandelt, im Juni desselben Jahres wurde die Schilddrüse reseziert. Nach der Operation fühlte sich die Patientin bis zum September des folgenden Jahres gut. Sodann begann ein Exophthalmus sich zu entwickeln (R 22 mm, L 20 mm). GU —8%. Es bestanden mäßige Lidödeme, jedoch keine Ophthalmoplegie (Abb. 5, 6). Die Kranke erhielt 200 mg Thyral täglich. Im November 1953 nahm der Exophthalmus wieder zu und es zeigten sich prätibiale Ödeme. Exophthalmus R 23 mm, L 24 mm. Eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse (2250 r) blieb erfolglos. Im Juni 1954 betrug der Exophthalmus R 21 mm, L 25 mm. Dann erhielt die Patientin 100 mg Cortison täglich durch 6 Wochen, und nachher 25 mg täglich durch 2 Monate. Einen Monat nach Beginn der Cortisonbehandlung betrug der Exophthalmus R 22 mm, L 24 mm. Im Laufe weiterer Kontrolluntersuchungen bis Mitte 1959 war kein Fortschreiten des Exophthalmus zu verzeichnen. Das Periorbitalödem ist kleiner, die prätibialen Ödeme wesentlich vermindert. Keine Zeichen von Hypermetabolismus.

In diesem Falle entwickelte sich ein starker Exophthalmus ein Jahr nach Schilddrüsenresektion wegen Morbus *Basedow*. Es handelte sich wahrscheinlich um ein wiederholtes psychisches Trauma, welches die Entstehung eines malignen Exophthalmus begünstigte. — Die Cortisonbehandlung wurde spät eingeleitet, daher ist das Resultat nicht so gut, obzwar die Weiterentwicklung des Exophthalmus aufgehalten werden konnte.

4. *M. A.*, männl., 67 Jahre alt (Nr. 528/58). Der Kranke wurde an der Univ.-Augenklinik und im *Endokrinologischen Ambulatorium der Med. Klinik behandelt.

Die Hyperthyreose begann im Jahre 1957. Der Exophthalmus entwickelte sich im Februar 1958. Im April wurde der Kranke an die Augenklinik aufgenommen, wegen Ulcus corneae sin. Der GU betrug +81%, der Exophthalmus wurde wegen des Kornealulkus nicht gemessen. Der Kranke erhielt MTU-Tabletten, 400 mg täglich, worauf sich die Hyperthyreose besserte (GU + 18%) und der Exophthalmus nicht mehr zunahm. Im September 1958 vergrößerte sich plötzlich das periorbitale Ödem, so daß die Bulbi fast vollkommen durch periorbitales Gewebe überdeckt waren (Abb. 7, 8). Neben Thyreostatizis wird nun auch Hydrocortison, 100 mg täglich, durch zwei Monate verabreicht, und die Behandlung bis zum Januar 1959 mit 25 mg Hydrocortison täglich fortgesetzt. Der Exophthalmus bildet sich etwas zurück, die Protrusion des Periorbitalgewebes ist merklich kleiner. Am 21. Januar 1959 entwickelt sich eine Endophthalmitis am rechten Auge, weswegen eine Enukleation des Bulbus vorgenommen wird.

Das Ergebnis der Cortisonbehandlung war in diesem Falle sehr gut, weil sich die Periorbitalödeme bedeutend verminderten. Leider verlor der Kranke sein rechtes Auge infolge einer Endophthalmitis. Sei der Zeit erhält der Patient kleine Dosen von Thyreostatizis mit Solutio Lugoli, 60 Tropfen täglich, und Sedativa. Der GU ist normal. Am linken Auge sind weder Zeichen einer Progression des Exophthalmus noch Verschlechterung des Periorbitalödems zu bemerken.

Diskussion

Der *Medical Research Council* in England veröffentlichte 1955 seine Ergebnisse der Cortison- und Adrenocorticotropinbehandlung des Exophthalmus. Fünf Kranke erhielten ACTH, die übrigen Cortison. Cortison wurde durchschnittlich drei Wochen hindurch in einer Tagesdosis von 100—200 mg verabreicht. Die Resultate dieser Behandlung waren in der Mehrzahl der Fälle nicht besonders gut, was jedoch vielleicht der kurzen Behandlungsdauer zuzuschreiben ist. Bei acht Patienten war die eingetretene Besserung mäßig bis bedeutend. Nach der Ansicht des *Panel* sollen Cortison und Corticotropin bei Patienten mit progressivem Exophthalmus gleich zu Beginn angewendet werden. In solchen Fällen können die besten Erfolge verzeichnet werden. Die schwächsten Resultate werden bei Patienten mit Exophthalmus ohne Periorbitalödem und ohne Ophthalmoplegie erzielt. Wenn weitere Untersuchungen über den Einfluß dieser Medikamente auf den Exophthalmus unternommen würden, so schlagen die *Panel-Mitglieder* die Anwendung höherer Cortison- und Corticotropindosen vor.

Kinsell u. Mitarb. verabreichten hohe Dosen von Cortison und ACTH bei allen neun Kranken und verzeichneten Besserungen.

McCullagh u. Mitarb. behandelten 1957 zehn Patienten ebenfalls mit ACTH und großen Dosen von Hydrocortison. Die Augensymptome gingen in allen Fällen zurück.

Dowlatabadi u. Mitarb. wandten bei fünf Patienten Prednison an. Eine Besserung trat nur in zwei Fällen ein.

Unsere Patienten erhielten täglich 100 mg Cortison durch 6—8 Wochen, und danach noch 25 mg täglich durch einen oder mehrere Monate. — Nur bei einem Patienten führte Cortison zur Hypertonie, welche nach Aussetzen des Präparates verschwand.

Bei allen 4 Patienten wurde ein guter Erfolg erzielt. Der Exophthalmus und die Protrusio des retrobulbären Gewebes verschwanden fast vollkommen bei 2 Kranken. Bei 2 anderen Kranken mit Exophthalmus ohne bedeutenderem Periorbitalödem konnte der Exophthalmus zum Stillstand bzw. vollkommener Rückbildung gebracht werden.

Schrifttum: Albeaux-Fernet, M., Guiot, J., Braun, S. u. Romani, J. D.: J. clin. Endocr., 15 (1955), S. 1239. — Brain, R.: Lancet, 1 (1959), S. 109. — Brown-Grant, K., Harris, G. W. u. Reichlin, S.: J. Physiol., 126 (1954), S. 41. — Dobyns, B. M. u. Steelman, S. L.: Endocrinology, 52 (1953), S. 705. — Dobyns, B. M. u. Wilson, L. A.: J. clin. Endocr., 14 (1954), S. 1393. — Dowlatabadi, H., Linke, A. u. Scheer, K. E.: Acta endocr., 29 (1958), S. 442. — Fredrickson, D. S., Forsham, P. H. u. Thorn, G. W.: J. clin. Endocr., 12 (1952), S. 541. — Harris, G. W. u. Woods, J. W.: Ciba Foundation Colloquia on Endocr., 10 (1957), S. 3. — Hill, S. R., Reiss, R. S., Forsham, P. H. u. Thorn, G. W.: J. clin. Endocr., 10 (1950), S. 1375. — Kinsell, L. W., Partridge, J. W. u. Foreman, N.: Ann. intern. Med., 38 (1953), S. 913. — McCullagh, E. P., Ruedemann, A. D. u. Gardner, W. J.: Trans. Amer. Ass. Goiter, 1942—1946 (1946), S. 15. — McCullagh, E. P., Clamen, M. u. Gardner, W. J.: J. clin. Endocr., 17 (1957), S. 1277. — Medical Research Council: Lancet, 1 (1955), S. 6. — Molinatti, G. M., Camanni, E. u. Pizzini, A.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 583. — Petr, R. u. Pinskr, P.: Čsl. Ofthal., 13 (1957), S. 241. — Schibusawa, K., Saito, S., Nischi, K., Yamamoto, T., Tomizawa, K. u. Abé, Ch.: Endocrinologia Japonica, 3 (1956), S. 116. — Schibusawa, K., Saito, S., Nischi, K., Yamamoto, T., Abé, Ch. u. Kawai, T.: Endocrinologia Japonica, 3 (1956), S. 151.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Mladen Sučić u. Dr. med. Nada Kovačić, Medizinische Klinik der Universität Zagreb, Rebro, Jugoslawien.

DK 617.7 - 007.57 - 085.361.45 Cortison

FRAGEKASTEN

Frage 14: Ich erbitte Namen und Daten eines Leibarztes der französischen *Königin Anna* (von Österreich, 1601—1666), der ihr gesagt habe, eine Influenza-Affektion könne vor Akquisition der Pest schützen, was die Königin veranlaßt habe, in der Zeit der Pest-Gefährdung nur barfuß zu gehen.

Antwort: Da ich im engeren Kreis meiner wissenschaftlichen Quellen über diese Angelegenheit nichts ermitteln konnte, bat ich den einstigen Direktor der Universitätsbibliothek in Straßburg i. E. Dr. *Wickersheimer* um Auskunft. Heute kam seine Antwort, der ich das Folgende entnehme:

In dem Buch von *Cabanès,* „Moeurs intimes du passé, 5. Serie: Les fléaux de l'humanité" (Paris, Albin Michel, s. d. in-16) ist auf den S. 446—447 zu lesen:

„Etwas später im Lauf der fünfziger Jahre (1657) erschien wiederum die Mode-Krankheit (das heißt die **Grippe** oder Influenza). Ärzte sagten, diejenigen, welche davon berührt würden, blieben **geschützt vor der Pest.** Die Königin *(Anna von Österreich)* glaubte dieser Aussage; sie fürchtete sich so sehr vor der Pest, daß sie — um dem Pestübel zu entgehen — sich dem Übel einer fieberhaften Erkältung*) aussetzen wollte. Man erzählt, daß sie mit nackten Füßen in ihrem Zimmer herumgegangen sei, um mit größerer Sicherheit sich eine Erkältung zuzuziehen. Damit habe sie als Ziel ihrer Absicht erreicht, sozusagen die meist-erkältete**) Frau von Paris zu sein."

Diese Geschichte, so schreibt mir Herr Dr. *Wickersheimer,* geht zurück auf eine Mitteilung von *P. Fangère* in „Journal de voyage de Paris de 1657-8 par deux Holandais" (1862, in-8, 85). Der wirkliche Autor dieses Journal de voyage de Paris habe aber *Philip de Villers* geheißen. Unter diesem Namen stehe das Buch in der Nationalbibliothek zu Paris. —

Wer 1657 die *Königin Anna* beraten hat, bleibt unklar. Vielleicht war es *Antoine Vallot,* der 1652—1671 Leibarzt ihres Sohnes *Ludwigs XIV.* gewesen ist. Man weiß aber nichts darüber zu sagen, daß er seine ärztliche Fürsorge auch der *Königin Anna* zugewendet hätte.

Prof. Dr. med. *Georg B. Gruber,* Göttingen, Planckstr. 8

*) Französisch „rhume".
**) Französisch „la plus enrhumée".

Frage 15: Gibt es prophylaktische Möglichkeiten, um eine Prostatahypertrophie zu vermeiden?

Die Ätiologie der Prostatahypertrophie ist bis heute nicht sicher bekannt. Als tierexperimentell gesichert gilt die Tatsache, daß das spezifische Wachstumshormon für die Prostata das männliche Keimdrüsenhormon ist. Nur bei Anwesenheit dieses Stoffes entwickelt sich die Prostata im Rattenexperiment zur normalen Größe. Auch für die Entwicklung eines Prostataadenoms ist das Vorhandensein eines hormonproduzierenden Hodens notwendig. Diese tierexperimentellen Untersuchungen finden eine Bestätigung durch die Mitteilung *Suters,* daß bei Kastraten ein Prostataadenom nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Prostatahypertrophie ist bei Chinesen und Japanern, Koreanern und Negern außerordentlich selten, wahrscheinlich sind rassisch bedingte konstitutionelle Faktoren für diese Tatsache ausschlaggebend. Die Bedeutung alimentärer Einflüsse auf das Wachstum der Prostata konnte bisher experimentell nicht sicher geklärt werden. Auch das Massenexperiment des Krieges mit einer Unterernährung weiter Bevölkerungskreise konnte diese Fragestellung nicht eindeutig beantworten. Eine anwendbare **Prophylaxe der Prostatahypertrophie** ist daher nach dem Wenigen, was wir über die Ätiologie der Erkrankung wissen, nicht möglich.

Unterscheidet man jedoch zwischen der anatomischen Situation der Prostatahypertrophie und den subjektiven Beschwerden, die durch die Veränderungen am Blasenausgang entstehen, so gibt es doch einige Verhaltungsmaßregeln, die das Auftreten der Miktionsbeschwerden verzögern bzw. vorhandene Symptome erleichtern können:

1. Vermeiden von Unterkühlung,
2. ausreichende körperliche Bewegung. Nicht zu lange sitzen!
3. Verteilung der Flüssigkeitszufuhr unter Vermeidung von Flüssigkeitsstößen,
4. Entleerung der Harnblase beim ersten Harndrang, kein Hinauszögern der Harnentleerung.

Dr. med. *W. Mauermayer,* Facharzt für Urologie, Chirurgische Abteilung des Städt. Krankenhauses r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22

Frage 16: Wie läßt sich die multiple Thrombose bei Pankreaskarzinom erklären?

Antwort: Eine Thrombophlebitis, speziell eine **Thrombophlebitis migrans,** ist häufig die **erste Manifestation eines verborgenen viszeralen Karzinoms,** besonders im Bereich des Pankreaskörpers oder des Pankreasschwanzes. Diese eigenartige Beziehung ist ungeklärt. Örtliche histologische und bakteriologische Faktoren sind in ätiologischer Hinsicht nicht von Bedeutung. Die in üblicher Weise bestimmten Gerinnungswerte des Blutes sind unverändert. Mit der chirurgischen Entfernung des Tumors hört für gewöhnlich die Thrombophlebitis auf. Resistenz gegenüber den üblichen Dosen der Antikoagulantien ist häufig beobachtet worden. Das ätiologische Interesse findet seinen Schwerpunkt in der Störung der Wirksamkeit proteolytischer und mukolytischer Enzyme.

Die rechtzeitige Diagnose einer derartigen Thrombophlebitis ermöglicht es manchmal, ein Karzinom früher zu erkennen als sonst, und besonders die erfolglose Behandlung einer Thrombophlebitis migrans mit gewöhnlichen Dosen gerinnungshemmender Mittel sollte den Verdacht auf die Gegenwart eines Karzinoms erwecken.

Prof. Dr. med. *Georg Maurer,* München 8, Ismaninger Str. 22

Frage 17: 63jährige Frau, seit 1954 Blutungen — 1954 Probe-Abrasio — negativ. Diagnose: Uterus myomatosus. Weitere Blutungen. 1959 Totalexstirpation. Histologisch: Korpuskarzinom. Klinisch: Keine Metastasen. Wird nachbestrahlt. Wie ist quoad vitam die Prognose? Patientin hat während der Jahre 1954 bis 1959 sich allgemein gut gefühlt, hat sogar zugenommen. Nach Ansicht des Operateurs ist die Prognose in diesem Lebensalter nicht ungünstig.

Antwort: Wenn anläßlich einer Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme der Adnexe festgestellt wird, daß das Karzinom auf die Schleimhaut beschränkt ist, also noch nicht infiltrierend mehr oder minder stark in die Wand eingewuchert ist, so kann man auf eine Nachbestrahlung verzichten. Dies ist jedenfalls durchweg die Ansicht der meisten Strahlentherapeuten. Wir selbst stehen auf dem Standpunkt, daß man in dieser Frage jedoch unterscheiden soll. Handelt es sich um ein **Karzinom,** das stark entdifferenziert, kleinzellig und bindegewebsarm ist, so ist trotz fehlender Wandinfiltration die Gefahr einer lymphogenen Metastasierung nicht gering, so daß sich eine prophylaktische Nachbestrahlung (Röntgenbestrahlung des kleinen Beckens, Radiumbehandlung von der Vagina aus) empfiehlt. Bestand makroskopisch oder mikroskopisch eine starke Wandinfiltration, so ist obligat nachzubestrahlen. — Die **Prognose** ist nur statistisch anzugeben. Die absolute Heilungsziffer beim Korpuskarzinom liegt bei 60%, soferne das Krankengut nicht zu stark mit ungünstigen Fällen belastet ist. Kranke, bei denen sich das Karzinom noch nicht infiltrierend ausgebreitet hat, haben eine Heilungsziffer von ca. 80% (5-Jahres-Heilung). Bezüglich der Nachbestrahlung wäre noch zu ergänzen, daß es sich als zweckmäßig herausgestellt hat, die obere Hälfte der Vagina mit radioaktiven Substanzen zu bestrahlen, da sich hier erfahrungsgemäß am häufigsten lymphogene Metastasen oder Implantationsmetastasen entwickeln.

Prof. Dr. med. *J. Ries,* I. Univ.-Frauenklinik, München 15, Maistr. 11

Frage 18: Kann man bei der prinzipiellen Wirkung der männlichen und weiblichen Geschlechtshormone mehr von einem Synergismus oder von einem Antagonismus sprechen? Gibt es überhaupt für die drei hauptsächlichsten Geschlechtshormongruppen jeweils einen Antagonisten, der deren Wirkung ganz oder teilweise aufhebt (Hormone, chemische Substanzen; auch schon bereits in praktischer Anwendung)?

Antwort: Die gestellten Fragen betreffen die Grundlagen der gesamten Hormonchemie und klinischen Endokrinologie. Sie sind so allgemein gehalten, daß ihre restlose Beantwortung in diesem Rahmen nicht möglich ist.

Bei dem Fragenkomplex — **Synergismus oder Antagonismus der männlichen und weiblichen Geschlechtshormone** — ist zu berücksichtigen, daß in den Funktionskreis der Östrogene, Androgene und Gestagene auch gewisse NNR-Hormone gehören. Die Wirkung der einzelnen Steroide steht nicht isoliert da; diese Stoffe leiten sich von derselben Grundsubstanz her und können in ihrem Abbau teilweise ineinander übergehen und dieselben Endprodukte ergeben. Allein diese Tatsache spricht gegen einen absoluten Antagonismus zwischen männlichen und weiblichen Hormonen.

Beispielsweise wirken Androgene, Östrogene und Gestagene auf den Eiweißstoffwechsel in gleichem Sinne, wobei erstere den stärksten, letztere den schwächsten Effekt haben. Auch bei den sexualspezifischen Wirkungen liegt kein ausschließlicher Antagonismus vor. In kleinen Dosen haben auch Androgene bei der Frau einen Wachstumseffekt auf die Genitalorgane; auf das proliferierte Endometrium wirken sie wie Gestagene; in hoher Dosierung dagegen verursachen sie eine Involution der Genitalorgane über die Bremsung der gonadotropen Funktion mit sekundärer Hemmung der Ovarien.

Die Beurteilung der synergistischen und antagonistischen Wirkungen ist schwierig, da nicht nur ein direkter Einfluß auf bestimmte Organe und ihre Funktionen (wie Genitalorgane, Brustdrüsen, Knochen- und Gefäßsystem usw.) besteht, sondern auch auf das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und damit auf die übrigen endokrinen Drüsen. Man kann weder sagen, daß Androgene und Östrogene Synergisten noch daß sie Antagonisten sind, sondern lediglich, daß bei einer bestimmten hormonalen Ausgangslage, mit einer gewissen Dosis von männlichen und weiblichen Hormonen in dieser oder jener Richtung ein gleichsinniger, summierender, ergänzender oder entgegengesetzter Effekt zu erwarten ist.

Untersuchungen über chemische, nichthormonale Substanzen mit antiöstrogener Wirkung sind im Gange (vor allem zur Behandlung von Mammakarzinomen), befinden sich unseres Wissens aber noch nicht im Handel.

Dr. med. *J. Will,* II. Univ.-Frauenklinik, München 15, Lindwurmstr. 2a

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus dem Sportphysiologischen Institut der Sporthochschule Köln

Leibesübungen und Sport

von H. MIES

In der Sportmedizin fehlten bisher noch zuverlässige Verfahren, die Herzschlagzahl auch während intensiver Bewegung, insbesondere während des Laufes auf der Bahn, messend zu verfolgen. Von Frucht u. Otto sowie von Scholl wurden jetzt tragbare **Mikrosender und Empfangsgeräte zur fortlaufenden Pulszählung** entwickelt. Das Gerät von Scholl hat den besonderen Vorzug, daß es die Aufnahme der Pulssignale auf Tonband gestattet. Daher kann die Auswertung der Beobachtung zu späterer Zeit erfolgen und ist damit z. B. aus der besonderen Atmosphäre des Wettkampfes herausgenommen. Nunmehr dürften auch die noch nicht ganz übersichtlichen Anpassungsvorgänge beim Start, im toten Punkt oder beim Endspurt der Klärung nähergerückt sein.

In umfangreichen Versuchen verglich Heinecker die **verschiedenen Belastungsproben:** Dosierte Arbeit, Cold Pressor Test, Flickerlicht und Lärm miteinander hinsichtlich ihrer Wirkung auf Kreislauf und Gaswechsel. Er fand dabei nicht unerhebliche Unterschiede, die z. T. mit der Ruheeinstellung des Organismus, ob „trophotrop" oder „ergotrop" in Verbindung stehen. H. betonte den Vorteil kreislaufanalytischer Untersuchungen gegenüber der Messung nur einzelner Größen, wie Blutdruck oder Herzschlagzahl.

Von Grubisch wurde die **Spirotonometrie als** individuell anpaßbare und leicht durchzuführende **Belastungsprobe**, insbesondere zur Trainingsüberwachung empfohlen. Er läßt die Probanden 20 Sekunden lang mit 60% ihres maximalen Exspirationsdruckes (ihrer vitalen Druckkapazität) blasen. Dabei werden Puls und Blutdruck in Abständen von 20 Sekunden so lange gemessen, bis der systolische Blutdruck zur Ruhe zurückgekehrt ist. Der Erholungszeit und ihrer Dauer wird besondere Beachtung geschenkt; auch die Ruhewerte, Vitalkapazität, Gewicht und Alter werden berücksichtigt. So kommt G. zu 6 Gruppen körperlicher Leistungsfähigkeit. Je nach Länge der Erholungszeit soll das Training gesteigert werden können oder vermindert werden müssen. Letunow empfiehlt **zur Bestimmung von Training und Übertraining Komplexuntersuchungen,** also nicht nur Kniebeugen oder einen bestimmten Lauf, sondern beide Übungen, und diese noch kombiniert mit dem Steptest.

Stuart u. Collings fanden bei Sportlern (die Sportart war nicht besonders berücksichtigt) eine signifikant größere **Vitalkapazität** als bei Nichtsportlern, dagegen keine signifikanten Unterschiede der maximalen **O_2-Aufnahme-Kapazität.** Sloan u. Keen beobachteten bei Ruderern und Rugby-Spielern schon nach einer 2- bis 4monatigen Trainingsperiode eine signifikante Erniedrigung der Ruhe-Pulszahl. Mellerowicz berichtete über den **Leistungs-O_2-Verbrauch** des Trainierten. Dabei versuchte er den Gegensatz zu klären, daß der Trainierte für die gleiche Leistung weniger Sauerstoff verbraucht als der Untrainierte — insbesondere wegen der größeren Bewegungsökonomie —, daß aber im Arbeitsversuch am Ergometer keine signifikanten Unterschiede zwischen Trainierten und Untrainierten festzustellen sind. Eine überzeugende Klärung dieses Widerspruchs ist noch nicht erbracht.

Dransfeld u. Mellerowicz untersuchten den **Sauerstoffpuls** (i.e. O_2-Aufnahme je Herzschlag) **während einer Leistung von 1 Watt/kg Körpergewicht.** Dazu maßen sie Atemminutenvolumen, O_2-Aufnahme und Puls im steady state; Arbeit am *Knipping*schen Spiroergographen (leider erfolgte keine individuelle Einstellung von Kurbellänge und Kurbelhöhe). Die Probanden, 104 gesunde, untrainierte Männer zwischen 20 und 40, ordneten sie in 6 Gewichtsgruppen zwischen 55 und 80 kg. Die Mittelwerte der Atemfrequenz und der Herzschlagzahl wurden bei allen Gruppen praktisch gleich gefunden. Atemminutenvolumen, O_2-Aufnahme und damit auch der Sauerstoffpuls wiesen ein lineares Ansteigen mit dem Körpergewicht, also der Größe der Leistung, auf. Aus diesen beiden Befunden schließen die Autoren für ihre Versuche auf eine enge Abhängigkeit zwischen Schlagvolumen und Sauerstoffpuls sowie zwischen Schlagvolumen und Körpergewicht.

Hollmann, Valentin u. Venrath stellten **vergleichende Arbeitsuntersuchungen männlicher und weiblicher Probanden** unter fortlaufender Registrierung von Ventilation, Stoffwechsel, Pulsfrequenz und Blutdruck an. Die Arbeit wurde am Fahrradergometer geleistet, begann mit 6 mkg/sec und wurde jede Minute um 3 mkg/sec gesteigert, bei Frauen bis 21 mkg/sec, bei Männern bis 24 mkg/sec. Die O_2-Aufnahme war in der gleichen Belastungsstufe bei beiden Geschlechtern gleich. Das Atemminutenvolumen war bis zu einer Belastung von 15 mkg/sec bei männlichen und weiblichen Probanden gleich; bei höheren Belastungsstufen stieg es bei den Frauen stärker an. Hinsichtlich des systolischen Arbeitsblutdruckes waren bei gleicher Arbeitsstufe keine Unterschiede nachzuweisen. Die Zunahme der Pulsfrequenz war aber bei den Frauen bedeutend größer als bei den Männern. Dadurch wurde für die weiblichen Probanden bei gleicher Belastungsstufe stets ein niedrigerer Sauerstoffpuls errechnet als für die männlichen Probanden. Auch die besttrainierten Frauen hatten einen niedrigeren O_2-Puls als mäßig trainierte Männer. Die Autoren nehmen daher an, daß die Frau in dieser Hinsicht weniger trainierbar sei als der Mann. Die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede von Mann und Frau in bezug auf die sportliche Leistung stellte Frey in einem Übersichtsreferat **„Die Frau und der Sport"** zusammen.

Mitchell u. Mitarb. untersuchten die **maximale O_2-Aufnahme** bei Arbeit auf dem Fahrradergometer **bei ansteigender Belastung** unter Einhaltung einer Erholungspause nach jeder Belastungsstufe. Außerdem wurden u. a. das Herzminutenvolumen, die arterielle und die venöse Sauerstoffspannung gemessen. Hier interessiert, daß ein lineares Ansteigen der maximalen Sauerstoff-

aufnahme mit der Zunahme der Belastung beobachtet wurde. Diese Gradlinigkeit der Beziehung war jedoch nur bis zu einem kritischen Alter von 50 Jahren nachzuweisen. Unter der Belastung stieg die O_2-Aufnahme auf das 9,5fache, das Herzminutenvolumen auf das 4,3fache, Pulsfrequenz und Schlagvolumen auf das Doppelte. Die arterio-venöse O_2-Differenz steigerte sich auf das 2,2fache. Von den für die maximale O_2-Aufnahme entscheidenden Faktoren halten die Autoren die Steigerung des Herzminutenvolumens für den wichtigsten.

An Hand des Gasaustausches, der Pulsfrequenz und des arteriellen Blutdruckes beobachteten Smirnow u. Mitarb., daß jüngere viel ausgeprägtere Reaktionen beim Start und im Wettbewerb zeigten als ältere Sportler.

Mit der **physiologischen Einengung der Blutdruckamplitude** nach körperlichen Anstrengungen beschäftigte sich Israel. Er belastete Langstreckenläufer und Radsportler wettkampfmäßig. Beginnend 10—15 Minuten nach der Belastung, war nicht so selten eine Einengung der Blutdruckamplitude bis auf etwa 10 mm Hg zu beobachten; je größer die Blutdruckamplitude vorher, um so deutlicher war die Einengung. Dabei äußerten die Probanden Wohlbefinden. Es bestand keine Übelkeit, Schwindel o. ä.; auch waren die Herzschlagzahlen nicht abnorm hoch. Die Dauer dieser Einengung der Blutdruckamplitude zeigte sich von dem Ausmaß der Belastung abhängig — nach 400-m-Lauf 1—3 Stunden, nach 25—km-Lauf bis zum andern Tag. Die Körperhaltung hatte einen entscheidenden Einfluß auf das Auftreten der Einengung; im Stehen war sie sehr regelmäßig, im Sitzen nur in der Hälfte der Versuche, im Liegen nur ausnahmsweise vorhanden. Demnach dürfte es sich um eine vorwiegend orthostatisch bedingte Erscheinung handeln. Der Verf. deutet es als ein günstiges Verhalten des Kreislaufes in der Erholungsphase mit kleinem Schlagvolumen und „gut tonisierten" Gefäßen. (Der Beweis für eine solche Annahme muß aber erst erbracht werden. Ref.)

Das **Säure-Basen-Gleichgewicht** und die Blutgase **während Muskelarbeit** und während der Erholung untersuchten De Lane u. Mitarb. Durch direkte Messung des Blut-pH soll eine bessere Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichtes möglich sein als durch Berechnung nach der Formel von *Henderson*. Intensität und Dauer der Arbeit sowie die Umgebungstemperatur zeigten einen Einfluß auf das Säure-Basengleichgewicht. Für die Blutmilchsäure soll ebenso wie für die Blutgase mehr die Intensität als die Dauer der Arbeit von Bedeutung sein. In weiteren Untersuchungen beschäftigten sich De Lane u. Mitarb. mit dem **osmotischen Druck** und der Ionenkonzentration des Blutplasmas **während Muskelarbeit** und während der Erholung. Dazu mußten je 6 männliche und weibliche Probanden bei verschiedener Raumtemperatur und -feuchtigkeit submaximale Arbeit auf dem Fahrradergometer leisten. Aus dem Ansteigen der Osmolalität des Plasmas während der Arbeit schlossen sie auf ein Ansteigen des osmotischen Druckes im Muskel. (Osmolalität = reale Gesamtkonzentration der osmotisch wirksamen Substanzen in bezug auf kg Wasser.) Gleichzeitig war ein Ansteigen von Na^+, K^+, Ca^{++}, Phosphat, Laktat und Proteinat zu beobachten. Die Steigerung von Na^+ und K^+ ging nach Beendigung der Arbeit sehr rasch zurück. Die Anionen Bikarbonat, Laktat und Proteinat zeigten während der Arbeit größere Schwankungen.

Die **Körpertemperatur bei sportlichen Leistungen** machte Israel zum Gegenstand seiner Untersuchungen. Als Optimaltemperatur bei Läufern, als den an meisten untersuchten Sportlern, fand er 38,0—38,5° rektal, bzw. 37,0—37,5° axillar. Bei leichter Einlaufarbeit sollen diese Temperaturen in 15 bis 20 Minuten erreicht werden; mit Verbesserung des Trainingszustandes wird diese Zeit verkürzt. Bei Bestehen dieser Optimaltemperatur sollen die besten Leistungen vollbracht werden. Selbst bei erschöpfendem Intervalltraining beobachtete I. kein Überschreiten der Optimaltemperatur; dieses sei ein besonderer Vorzug des Intervalltrainings. Bei Erhöhung der Rektaltemperatur über 39°, z. B. bei Läufern und bei Radfahrern, wurde ein Nachlassen der Leistung und ein baldiger Eintritt der Ermüdung festgestellt. Das Verhalten der **Körpertemperatur bei Arbeit und gleichzeitiger Einschränkung der Wasser- und Nahrungszufuhr** prüften Grande u. Mitarb. Die Belastung bestand in einstündigem Laufen auf dem Laufband (3,5 mph) bei 10% Steigerung; Raumtemperatur 25,5° Cel. und 40—45% relat. Feuchte; rektale Temperaturmessung. Während der Periode der Einschränkung der Wasseraufnahme betrug die tägliche Zufuhr entweder 900 ccm (L. W.) oder 1800 ccm (H. W.). Während der Nahrungsbeschränkung bestand die tägliche Zufuhr in 1000 Kal in Kohlenhydraten, 4,5 g Kochsalz und einer Multivitaminpille. Die Nahrungsbeschränkung wurde für 5 Tage mit der niedrigen Wasserzufuhr (L. W.) und anschließend für 10 Tage mit höherer Wasserzufuhr (H. W.) kombiniert. Außerdem wurden Vergleichsversuche mit normaler Nahrungs- und beliebiger Wasserzufuhr angestellt. Einschränkung der Wasserzufuhr hatte einen eindeutigen Effekt. Bei der L. W.-Gruppe war am Ende der Arbeit eine bemerkenswerte und mit der Dauer der Versuchsperiode zunehmende Steigerung der Körpertemperatur nachzuweisen — um 1,5° Cel. gegenüber den Kontrollversuchen. In der H. W.-Gruppe betrug die Steigerung nur 0,46°. Über den **Einfluß des Aufwärmens auf die Leistung** und auf Chronaxiewerte berichteten Beckmann u. Sollmann. Nach dem Aufwärmen, Einschwimmen, zeigten 19 Probanden im nachfolgenden Wettkampf eine Leistungssteigerung; bei 17 von diesen wurde nach dem Einschwimmen ein niedrigerer Wert der Chronaxie des N. femoralis bestimmt. 11 Probanden zeigten nach dem Einschwimmen eine Leistungsverminderung; davon hatten 8 nach dem Einschwimmen höhere Chronaxiewerte. Das Ausmaß der Änderung der Chronaxie stand in Übereinstimmung mit der Änderung der Leistung. Nach einstündigem, anstrengendem Training wurde bei allen 30 Probanden eine Erhöhung der Chronaxiewerte gesehen. Zu diesen Ergebnissen standen die Befunde von Tuovinen u. Mitarb. im Einklang. Auch sie fanden bei leistungsfähigen Schwimmern niedrigere **Chronaxie**werte als bei leistungsschwächeren. Wichtig dürfte auch die jahresperiodische Schwankung der Chronaxiewerte sein mit einem Minimum im September und Höchstwerten um das Jahresende. Dies soll in Beziehung zu dem jahresperiodischen Wechsel der Leistungsfähigkeit stehen.

Simon äußerte sich in einem Übersichtsreferat über den **Einfluß des warmen Klimas auf die sportlichen Leistungen.** Seine Ausführungen gipfeln in der Forderung an die FIMS (Fédération internationale de médicine sportive), diese besonderen und noch keineswegs ausreichend geklärten Fragen durch eine eigene Kommission intensiver bearbeiten zu lassen.

Zur Beobachtung der **Koordination der Muskeltätigkeit und des dynamischen Stereotyps** benutzten Fischer u. Merhautová das Verfahren der unipolaren Elektromyographie. Damit sollen die Koordination der Muskeltätigkeit, Beherrschung und Zweckmäßigkeit der Technik in den einzelnen Etappen der Übung objektiv bewertet werden können. Auch der Wirkungsgrad und die Verteilung des Einsatzes auf die einzelnen Muskelgruppen soll nachgewiesen werden können. (Das ist schon seit langem bekannt. Ref.) Die Verminderung der Leistung bei der Ermüdung soll peripheren, muskelhaften Ursprungs sein. Dabei handele es sich um Störung der Koordination, Verlängerung der Muskeltätigkeit, Einschaltung weiterer Muskeln und erhöhte Aktivität des Antagonisten; insgesamt bestehe eine Störung des „Gleichgewichtes von Exzitation und Dämpfung". Ulmeanu u. Partheniu brachten längere Ausführungen über die **zentralnervöse Bedingtheit des Verhaltens während körperlicher Anstrengung.** Sie wiesen darauf hin, daß gegenüber der Kenntnis der kardiovaskulären Anpassung an Arbeit, die der zentralnervösen Anpassung geradezu in einem Mißverhältnis stehe. Leider ist die Übersetzung dieser gewiß diskutierenswerten Arbeit ins Deutsche so schlecht, daß der Ref. keine Beprechung, sondern nur diesen Hinweis wagt.

Die Zusammenhänge von **Alter, Körpermaßen und sportlicher Leistung** untersuchte Oehmisch an 2500 Schülern und Schülerinnen von Grund- und Oberschulen. Er fand die sportliche Leistung in erster Linie vom Alter abhängig. Das Ideal einer gerechten Leistungsbewertung wäre die nach dem Entwicklungsalter. Während bei Mädchen schon eine Bewertung nur nach dem Alter genüge, seien bei Knaben Alter und Körperhöhe zu berücksichtigen. Mellerowicz u. Lerche versuchten eine Beurteilung der **Leistungsfähigkeit Jugendlicher** durch ergometrische Belastung. Je 160 gesunde 12—19j. Jugendliche und 20—30j. Untrainierte mußten für 3 und für 6 Minuten unter wettkampfmäßigen Bedingungen Arbeit am Handkurbelergometer verrichten. Die Leistung wurde auf kg Körpergewicht bezogen.

Vor, während und nach der Arbeit wurde die Herzschlagzahl auskultatorisch bestimmt. Beide Altersgruppen zeigten weder in den relativen Leistungen noch in der Erholungszeit signifikante Unterschiede.

Hollmann, Valentin u. Venrath fanden bei **trainierten Menschen hohen Alters** erstaunlich hohe O_2-Aufnahmewerte bei wesentlich niedrigerer Pulsfrequenz als dem Alter und der Leistungsgröße entsprachen. In der Erholung gingen O_2-Verbrauch, Atemminutenvolumen und Herzschlagzahl rascher zurück. Atemgrenzwert und Vitalkapazität lagen über vergleichbaren Mittelwerten. Da auch niedrigere Werte der Pulswellengeschwindigkeit gemessen werden konnten, dürfte bei diesem Kreis der Untersuchten eine größere Elastizität der Arterienwand anzunehmen sein. Åstrand u. Mitarb. ließen Probanden mit einem **Alter** zwischen 56 und 68 Jahren **maximale Arbeit** auf dem Fahrradergometer leisten, und zwar bei Luft- und bei O_2-Atmung. Die **maximale Herzschlagzahl** betrug im Mittel 163/min., der Blutmilchsäurespiegel 85mg%. Es wurde kein Unterschied in der Frequenz des Herzschlages bei O_2- und bei Luft-Atmung gefunden; die O_2-Aufnahme erwies sich als begrenzt durch das Maximum der Herzschlagzahl. Die **Beziehungen zwischen Herzgröße, Gesamthämoglobingehalt und körperlicher Leistungsfähigkeit bei früheren Radrennfahrern** untersuchten Holmgren u. Strandell. Es handelte sich um 19 Probanden — mittleres Alter 50 Jahre —, die mit etwa 17 Jahren mit Rennfahren begonnen und dies im Mittel 13 Jahre lang betrieben hatten, die alle zu den besten früheren Radrennfahrern Schwedens zählten. Seit Beendigung der aktiven Teilnahme an Rennen waren im Mittel 18 Jahre vergangen. Von den Probanden waren 6 in mäßigem Training geblieben, 13 hatten sich nicht mehr regelmäßig körperlich betätigt. Alle Probanden wurden auf dem Fahrradergometer mit steigender Belastung geprüft. 8 Versuchspersonen wiesen bei Ekg-Aufnahme während der Belastung pathologische Befunde auf — S T-Senkung, gehäufte ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen — 2Vp. bereits in Ruhe. 2 Probanden boten Zeichen einer Koronarsklerose und mußten den Arbeitsversuch wegen Angina pectoris-Anfall abbrechen. Von den 6 Probanden, die in mäßigem Training geblieben waren, hatten 5 ein normales Ekg, auch bei Belastung. 18 der früheren Radrennfahrer zeigten eine recht niedrige Hgb-Konzentration — 13,4g% —. Die Blutmenge wurde mit durchschnittlich 5,4 l normal gefunden. Das Herzvolumen war mit 1080 ml im Durchschnitt auffallend groß. Die maximale Leistung der Probanden betrug im Mittel nur 1200 kg/min. Der Anstieg des Blutmilchsäurespiegels während der Arbeit war steiler als bei gleich belasteten, mäßig trainierten jüngeren Leuten. In Vergleichsversuchen an 106 Personen gleichen Alters, die früher keinen Wettkampfsport betrieben hatten, wurden nur bei 6 pathologische Änderungen des Ekg bei Belastung beobachtet, davon bei einer auch in Ruhe. Die Verf. lehnen es ausdrücklich ab, ihre Befunde zu verallgemeinern. Zu der Frage **Sport und Atherosklerose** versuchten Schlüssel u. Mitarb. einen tierexperimentellen Beitrag zu liefern. Sie unterzogen Meerschweinchen einem Lufttraining; ein Teil der Tiere erhielt atherogene — durch Erhitzen veränderte — Kost. Sie bildeten 3 Versuchsgruppen: Atherogene Kost und Training, atherogene Kost ohne Training, normale Kost ohne Training. Das auch statistisch gesicherte Ergebnis war, daß leichtes körperliches Training die Entwicklung der Atherosklerose beim Meerschweinchen wesentlich vermindert. Die Verf. möchten diesen Befund auch auf den Menschen übertragen.

Mit der Physiologie der **Ermüdung und Erschöpfung** beschäftigte sich Schaefer in einem breit angelegten Übersichtsreferat. Sch. macht die Unterscheidung: Leistungsermüdung, dem was mit objektiven Methoden (Leistung) erzeugt und getestet werden kann, und Stimmungsermüdung, dem Gesamtkomplex subjektiver Ermüdungserscheinungen. Um Ermüdung handele es sich nur dann, wenn der Zustand als Folge voraufgegangener Leistung klassifizierbar sei, sonst handele es sich um Müdigkeit. Jeglicher Ermüdungstest findet Ablehnung. Der Verf. sieht als zentrales Problem des Wachseins und des Müdewerdens an, in welchem Zustand sich der Symphatikus und die von ihm gesteuerten Hirnstrukturen befinden. Schließlich stellt Sch. eine neue Theorie der Ermüdung auf: Änderung der Wechselwirkung zwischen Hypothalamus und zentrenzephalem System (Formatio reticularis?). In Einzelheiten muß auf das Original verwiesen werden, das viel Anregung bietet, aber auch Widerspruch hervorrufen wird. Das Ergebnis seiner derzeit viel erörterten Untersuchungen über **Entmüdung und Erholung** faßte Hittmair in einer recht eindrucksvollen Darstellung zusammen. Eine methodenkritische Untersuchung widmete Schmidtke der **Ermüdungsmessung mit dem Synoptophor**, die auch für die Sportmedizin von Bedeutung ist. Dabei handelt es sich um die Messung der Fusionsbreite der Augen — i. e. die Summe der maximalen Divergenz- und Konvergenzeinstellung der Augen, ausgedrückt in Prismendioptrien —. Verf. hält dieses Verfahren als Ermüdungstest für nicht geeignet, da Aufmerksamkeitsänderungen und Gewöhnung von wesentlichem Einfluß, aber keine spezifischen Änderungen nach längerer Belastung nachweisbar seien.

Die **jahreszeitlichen Schwankungen von Leistung und Erholung** sowie deren **Beeinflussung durch Vitamin-C-Zufuhr** untersuchte Jovy. Als Test diente die Vibrationsverschmelzungsfrequenz (VVF). Nach körperlicher Belastung sank die VVF signifikant ab. Die Erholungszeit, d. h. Rückkehr der VVF auf ihren Ausgangspunkt wies eine jahreszeitlich verschiedene Dauer auf. Die längsten Erholungszeiten wurden im Frühjahr, die kürzesten im Sommer gemessen. Auch diese Unterschiede waren statistisch gesichert. Nach ausreichender Vitamin-C-Zufuhr entsprachen die Erholungszeiten, und zwar jetzt jahreszeitunabhängig, den kürzesten, sonst nur im Sommer gemessenen Erholungszeiten. Diese Befunde wurden noch durch gleichzeitige Bestimmungen des Vitamin-C-Blutspiegels erweitert. Es ergab sich dabei ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten der VVF in Ruhe und nach Belastung einerseits und Höhe des Vitamin-C-Blutspiegels andererseits. Eine **Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Zufuhr von Adenosintriphosphorsäure** versuchten Hollmann u. Mitarb. Er ergab sich nur eine signifikante Abnahme der Sauerstoffschuld bei weiblichen Versuchspersonen; dadurch stieg der Wirkungsgrad der Arbeit von 17 auf 19,6%. Sonst ergab sich keine signifikante Wirkung der ATP-Zufuhr.

Über die medizinischen Aspekte des **Sporttauchens** berichtete Prokop. Eigene Untersuchungen oder neue Gesichtspunkte wurden nicht erbracht.

Die **Kreislaufreaktion beim Übergang zum Hochgebirgsklima** schilderte Halhuber. Auf eine erste „vagotone" Phase — pathologisch übersteigert im Höhenkollaps — folgt eine zweite Phase der „Höhenamphotonie", die als Ausdruck der Adaptation zu bewerten sei. Symptome dieser zweiten Phase sind: Erhöhung der Pulsfrequenz, Zunahme der Blutdruckamplitude und des Minutenvolumens, Beschleunigung der Pulswellengeschwindigkeit, Vertiefung der Atmung, Abnahme der alveolaren CO_2-Spannung sowie Zunahme der zirkulierenden Blutmenge und der Erythrozytenzahl. Die endgültige Anpassung erfolge unter phasenhaften Schwankungen in Wochen auf eine „vagusbetonte Normotonie". In den ersten Tagen des Höhenaufenthaltes ist daher wegen der individuell nicht voraussehbaren Labilitätsphase körperliche Ruhe zu empfehlen. Zur **Wiederbelebung bei Bergunfällen** werden von Hossli intravenöse Infusionen zur Auffüllung des Kreislaufes oder zur Prophylaxe des Kollapses vorsichtige Gaben von peripheren Kreislaufmitteln empfohlen. Zentrale Analeptika und Herzmittel seien erst nach Wiederherstellung regulärer Atmung und des peripheren Gefäßtonus angezeigt. Über all dem dürfen die Maßnahmen gegen eine Auskühlung des Verunglückten nicht vergessen werden. Verfasser bschreibt dann ausführlich den Wiederbelebungstornister des Schweizerischen Armeesanitätsdienstes. Mit der **Verhütung und Behandlung von Schi-Unfällen** beschäftigte sich Kraus. Ausreichende Übung sei das beste Mittel zur Verhütung von Unfällen. Muskelschwäche und -Steifigkeit nach einem Unfall führten am ehesten zu erneuten Unfällen. Statt Injektionen von Lokalanästhetizis wird von K. der Aethylchloridspray unter gleichzeitiger Bewegungsübung empfohlen. Dieses Verfahren habe sich seit 25 Jahren am besten bewährt. Für die **Zunahme der Achillessehnenrisse bei Schilauf** machte Schönbauer die Bindungen verantwortlich, die die Ferse am Schi fixieren. Beim Sturz nach vorne komme es dann zur Überdehnung, bzw. zum Riß der Sehne. Bei 51 Unfällen mit Sehnenriß konnte durch Sehnennaht ohne Ausnahme die sportliche Leistungsfähigkeit wiederhergestellt werden. Zu der Frage: **Konservative oder operative Behandlung von Unterschenkel-Torsionsbrüchen beim Schilaufen** äußerte sich Böhler. Die konservative Behandlung im Gipsverband allein oder im Streckverband mit

geringen Gewichten verdiene den Vorzug, anschließend Oberschenkelgehgips. Dabei komme es nicht zu Pseudarthrosen oder zu Infektionen mit Sequesterbildung. Auch Baumgartner gibt der **konservativen Behandlung der Drehbrüche des Unterschenkels bei Schiunfällen** den Vorzug. Voraussetzung dazu seien: Sachgemäße Reposition und Lagerung, Vermeidung einer Hyperextension und Beherrschung der Technik des ungepolsterten Gipsverbandes.

Seine Untersuchungen über Größe der Belastung bei wettkampfmäßigem **Tischtennisspiel** (s. vorjähriges Referat) ergänzte Franke durch eine Aufzählung der häufigsten dabei zu beobachtenden Schäden: Sehnenscheidenentzündung im Unterarmbereich, Epicondylitis humeri, statische Beschwerden, Schmerzen im Bereich des Fersenbeins, Distorsionen im oberen und unteren Sprunggelenk.

Mit **Überlastungsschäden am jugendlichen Skelett** befaßte sich Stein. Überlastungen führen am jugendlichen, besonders reaktionsfähigen Skelett zur Hypertrophie, die tumorähnliches Ausmaß annehmen könne. Im Gegensatz zum Erwachsenen würden zuerst die empfindlicheren Wachstumszonen, vor allem die Ursprungs- und Ansatzstellen der besonders beanspruchten Muskeln geschädigt. Morphologisch handele es sich um tumorartigen Anbau, durchsetzt von Umbauzonen, senkrecht zur Kraftrichtung verlaufend; Destruktionen sollen fehlen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung von osteogenem Sarkom könne schwierig sein. Als Therapie komme nur Ruhe in Frage. Verf. beschreibt dann 4 Beobachtungen an jugendlichen Fußballern. Bei zweien bestanden Knochenappositionen am Ursprung des M. rectus femoris, bei den beiden anderen am Ursprung des M. adductor magnus und der Oberschenkelflexoren. Untersuchungen über **Haltungsfehler und Akzeleration** führten Pöschl u. Mitarbeiter an 515 männlichen Jugendlichen durch; 135 waren 13, 244 waren 14 und 136 waren 15 Jahre alt. Die Häufigkeit der Haltungsabweichungen belief sich auf 56,3%. 31 Jugendliche zeigten gröbere Abweichungen und von diesen waren bei 19 organische Veränderungen festzustellen (3,6% der Gesamtzahl). Nicht die Akzelerierten, sondern die Retardierten hatten den größeren Anteil an den Haltungsfehlern. Die Verff. nehmen an, daß die Kräftigung der Skelettmuskulatur in der 2. Pubertätsphase den Haltungsfehlern entgegenwirkt, und daß deswegen der hohe Anteil der Retardierten nachzuweisen sei, weil diese die 2. Pubertätsphase noch nicht erreicht hatten. Seyfarth brachte ein großangelegtes Übersichtsreferat über **Sportschäden aus orthopädischer Sicht,** dessen Einzelheiten zu referieren nicht möglich ist. Auf **orthopädische Probleme im Radsport** wies Suckert hin. Bei Trainingsbeginn im Frühjahr seien neben der Styloiditis radii Muskelhärten und myalgiforme Beschwerden im Bereich der großen Gesäßmuskeln besonders häufig. Bei jahrelangem Sportbetrieb komme es nicht so selten zu Gelenksveränderungen im Sinne einer Arthrosis deformans im Hüftgelenk, jedoch auch im Knie und im Sprunggelenk. Das wichtigste Problem seien die Veränderungen der Wirbelsäule — hochgradige Kyphose als Arbeitsstellung. Mit der Kyphosestellung der Brustwirbelsäule sei eine stärkere Lordosierung der Halswirbelsäule verbunden. Daher komme es zu Symptomen seitens der Zervikalregion; andere Beschwerden seien durch lumbale Chondrose verursacht. Der Verf. beschließt seine Arbeit mit einer Reihe therapeutischer Vorschläge. Thorndike beobachtete mit dem starken Anwachsen der Teilnahme am **Sport in den Schulen und Colleges** ein stärkeres Anwachsen der Zahl der **Sportverletzungen.** Besondere Beachtung verdient sein Katalog der häufigsten Verletzungen und der dadurch verursachten Dauer der Sportunfähigkeit. Über seine Erfolge **chirurgischer Behandlung** von 150 Sportverletzungen am **Bandapparat des Knies** berichtet O'Donoghue. Die **„Enthesytis"** oder die Erkrankung der Insertion beschrieb La Cava. Die Sehnenansatz-Insertion = Enthesis — sei besonderer Spannungsbelastung ausgesetzt und reagiere auf Mikrotraumen mit Entzündung und Neigung zu Fibrose und Verkalkung. Durch den Nachweis der Verkalkung erleichtere das Röntgenbild die Sicherung der Diagnose, z. B. Achillessehne bei Springern, Enthesytis des M. biceps brachii (Tennisellbogen), Enthesytis der Adduktoren bei Fußballspielern u. a. m. Die langsame Entwicklung der Enthesytis erchwere ihre Heilung. Als Therapie werden empfohlen: Ruhigstellung, Kurzwellen- und Röntgenbestrahlung; von lokaler Novocaininjektion wird abgeraten. Marcus veröffentlichte Betrachtungen über **Ursachen, Auswirkungen und Behandlung chronischer Weichteilschwellungen infolge von Verletzungen.** M. faßt sie auf als vasomotorische Dysregulationen, die vom primären Verletzungsherd und von später hinzukommenden Störungsfeldern unterhalten werden.

Grundsätzliche Ausführungen über **das stumpfe Schädeltrauma als Sportunfall** machte Becker. Die für jede Sportart spezifische Körperhaltung stehe in Zusammenhang mit Art und Häufigkeit von Schädelverletzungen; hohe Geschwindigkeit zusammen mit einer nach vorn geneigten Haltung des Rumpfes disponierten besonders dazu; dabei reiche die Schutzfunktion der Arme nicht mehr aus. Die größte Unfallhäufigkeit bestehe bei Radrennfahrern, die größte Schwere der Verletzungen bei Motorradsportlern. Den Sturzhelm, als wirksamsten Schutz, empfiehlt B. außer den Rad- und Motorradsportlern auch Rennreitern und Fußballspielern, insbesondere dem Torhüter. Den Obduktionsbericht von 2 Fällen **akuten Herztodes beim Fußballsport** veröffentlichte Böhmig. Beide waren Amateurspieler. Ein 20jähriger starb in der 7. Spielminute; die Obduktion ergab eine juvenile Koronarsklerose. Der andere, 21jährige, starb in der 21. Spielminute; bei ihm bestand eine Lipomatosis cordis. Bei beiden wurde eine starke Füllung des Magens gefunden. Beide waren übrigens kurz vorher ärztlich untersucht und für gesund befunden worden. Zum Thema **Boxsport** nahm Roeder in grundsätzlichen Ausführungen Stellung. Pampus betrachtete die neuen Regeln des DABV aus ärztlicher Sicht. Gleiches tat McCown mit den Regeln der New York State Athletic Commission. Tietze u. Mitarbeiter empfahlen zur **frühzeitigen Erkennung und Prophylaxe der chronischen Schädelenzephalopathie der Boxer** die Audiometrie, die Ophthalmodynamometrie-Messung des systolischen und diastolischen Netzhautarteriendruckes und des Netzhautvenendruckes — sowie exakte Vestibularprüfungen.

Schrifttum: Åstrand, I., Åstrand, P.-O. a. Rodahl, K.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 562. — Baumgartner, W.: Sportarzt (1959), S. 202. — Becker, Th.: Mschr. Unfallheilk., 62 (1959), S. 179. — Beckmann, A. u. Sollmann, H.: Pflügers Arch. Physiol., 268 (1958), S. 13. — Böhler, L.: Sportarzt (1959), S. 204. — Böhmig, R.: Medizinische (1959), S. 1927. — La Cava, G.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 261. — McCown, I. A.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 1409. — O'Donoghue, H.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 1423. — Dransfeld, B. u. Mellerowicz, H.: Z. Kreisl.-Forsch. (1959), S. 901. — Fischer, A. u. Merhautova, J.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 447. — Franke, K.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 60. — Frey, U.: Praxis (Bern) (1959), S. 960. — Frucht, A. H. u. Otto K.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 1416. — Grande, F., Monagle, J. E., Buskirk, E. R. a. Taylor, H. L.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 194. — Grubisch, W.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 744. — Halhuber, M. J.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 1118. — Heinecker, R.: Arch. Kreisl.-Forsch., 30 (1959), S 1. — Hittmair, A.: Med. Klin. (1959), S. 1774. — Hollmann, W., Valentin, H. u. Venrath, H.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 1680. — Hollmann, W., Venrath, H. u. Valentin, H.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 1957. — Hollmann, W., Venrath, H., Valentin, H. u. Spellerberg, B.: Z. ges. exp. Med., 131 (1959), S. 228. — Holmgren, A. a. Strandell, T.: Acta med. scand., 163 (1959), S. 149. — Hossli, G.: Sportarzt (1959), S. 207. — Israel, S.: Sportarzt (1959), S. 57. — Israel, S.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 154. — Jovy D.: Int. Z. angew. Physiol., 17 (1959), S. 469. — Kraus, H.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 1414. — De Lane, R., Barnes, J. R. a. Brouha, L.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 804. — De Lane, R., Barnes, J. R., Brouha, L. a. Massart, F.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 328. — Letunow, S. P.: Sportärztl. Praxis (1959), S. 49. — Marcus, G. H.: Sportärztl. Praxis (1959), S. 62. — Mellerowicz, H.: Sportarzt (1959), S. 39. — Mellerowicz, H. u. Lerche, D.: Int. Z. angew. Physiol., 17 (1959), S. 459. — Mitchell, J. H., Sproule, B. J. a. Chapman, C. B.: J. clin. Invest., 37 (1959), S. 538. — Oehmisch, W.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 651. — Pampus, F.: Sportarzt (1959), S. 215. — Pöschl, M., Michaelis, R. u. Rott, K. F.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 180. — Prokop, L.: Sportärztl. Praxis (1959), S. 21. — Roeder, L.: Sportarzt (1959), S. 189. — Schaefer, H.: Med. Klin. (1959), S. 1109. — Schmidtke, H.: Int. Z. angew. Physiol., 17 (1959), S. 490. — Schönbauer, H. R.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 1117. — Scholl, H.: Int. Z. angew. Physiol., 17 (1959), S. 485. — Schlüssel, H., Schulte, M., Heinrich, W. u. Hamacher, J.: Z. Kreisl.-Forsch. (1959), S. 734. — Seyfarth, H.: Medizinische (1959), S. 1530. — Simon, E.: Schweiz. Z. Sportmedizin, 7 (1959), S. 50. — Sloan, A. W. a. Keen, E. N.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 635. — Smirnow, K. M., Bakulin, S. A., Golovina, L. L., Zack, E. Y. a. Kogan, S. D.: Fiziol. Ž. SSSR., 45 (1959), S. 289. — Stein, H.: Medizinische (1959), S. 876. — Stuart, D. G. a. Collings, W. D.: J. Appl. Physiol., 14 (1959), S. 507. — Suckert, R.: Sportärztl. Praxis (1959), S. 69. — Thorndike, A.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 1405. — Tietze, Kh., Dietzel, K. u. Busch, T.: Sportarzt (1959), S. 185. — Tuovinen, T., Somppi, E. u. Hartiala, K.: Int. Z. angew. Physiol., 17 (1959), S. 419. — Ulmeanu, Fl. C. u. Partheniu, A.: Theorie u. Praxis Körperkultur, 8 (1959), S. 354.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Mies, Köln, Zülpicher Str. 47, Physiologisches Institut.

Buchbesprechungen

U. Cocchi und P. Thurn: **Einführung in die Röntgendiagnostik.** 339 S., 419 Abb. in 547 Einzeldarst., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959, Preis: Gzln. DM 49,50.

Das Buch ist nach dem Vorwort in erster Linie für Studierende der klinischen Semester und röntgenologisch interessierte Ärzte gedacht, welche in kurzer Zusammenfassung die röntgendiagnostischen Untersuchungsmethoden, ihre Technik, ihre Grenzen und ihre Ergebnisse, die Prinzipien röntgenologischer Deutung sowie typische Röntgenbefunde kennenlernen wollen. Die Verfasser sind in radiologischen Kreisen durch größere Buchbeiträge etc. bereits bestens bekannt, der eine vor allem als Mitarbeiter an dem *Schinz*schen Lehrbuch der Röntgendiagnostik, der zweite u. a. als Verfasser des umfangreichen Teils über die Herzerkrankungen in dem *Teschendorf*schen Werk über die röntgenologische Differentialdiagnostik. Dies läßt primär eine sehr gediegene und erfahrene Arbeit erwarten.

Inhaltlich bringt das Buch nach einem sehr kurzen, mehr tabellarischen historischen Abschnitt im II. Kapitel die technisch-physikalischen Grundlagen der Röntgendiagnostik, ihrer Apparate und Geräte, der Durchleuchtung und der Röntgenaufnahme sowie der Strahlenschäden und des Strahlenschutzes, was etwa 30 Seiten in Anspruch nimmt. Dieser Teil zeichnet sich durch seine prägnante Kürze, aufschlußreiche Abbildungen resp. Schemata und vor allem dadurch aus, daß im Gegensatz zur Mehrzahl solcher Darstellungen alles vermieden ist, was für den genannten Personenkreis Ballast wäre. Trotzdem ist alles Wesentliche berücksichtigt. Andererseits stößt die Schilderung bis in die letzte Entwicklungsphase der röntgendiagnostischen Technik vor (z. B. Bildwandler, Sperrschichtgleichrichter, Biangulardrehanodenröhren, Hartstrahlblenden usw.).

Das III. Kapitel ist der Röntgendiagnostik der Knochen und Gelenke gewidmet. Es bringt die allgemeine röntgenologische Symptomatik dieses Gebietes, die Wachstumsphänomene, die Skelettvarietäten und schließlich als Hauptteil die spezielle Röntgensymptomatik der wichtigsten Erkrankungen mit zahlreichen typischen Röntgenbildern, teils in Verlaufsserien. Auch die Enzephalographie und Karotisangiographie sind in diesem Teil kurz gestreift.

Das IV. Kapitel, etwa die Hälfte des Buchumfanges beanspruchend, behandelt die Röntgenanatomie der inneren Organe, soweit zur richtigen Deutung der meist verwendeten Aufnahmetypen notwendig, ferner und hauptsächlich nach Organen geordnet die spezielle Röntgensymptomatik der häufigeren Erkrankungen und das Vorgehen bei den wichtigeren röntgendiagnostischen Untersuchungsmethoden. Die Ausführungen sind ebenfalls durch vorzüglich ausgewähltes Bildmaterial belegt. Die Röntgendiagnostik in der Gynäkologie und Geburtshilfe wird kurz erläutert. Auch hier überrascht, daß bei aller Knappheit des Textraumes spezialistische seltenere Verfahren wie die Splenoportographie, das Retropneumoperitoneum u. a. hinreichend Erwähnung finden.

Die Darstellung ist ausgesprochen auf den Zweck des Buches, eine Einführung in die Röntgendiagnostik zu geben, zugeschnitten. Die Untersuchungsmethoden werden so beschrieben, daß auch der Kollege, welcher bisher das eine oder das andere diagnostische Verfahren noch nicht gesehen hat, eine klare Vorstellung davon erhält, was mit dem Patienten in diesem Fall geschieht, wie er gelagert wird, warum der Röntgenologe diesen oder jenen Strahlengang wählt und worauf es bei der Befunderhebung ankommt. Er lernt auch die röntgenologische Nomenklatur verstehen. Der Leser sieht eine große Zahl sorgfältig ausgewählter, typischer und fast durchweg sehr gut reproduzierter Röntgenbilder typisch normaler und pathologischer Befunde. Besonders wertvoll ist aber die kritische Einstellung, welche jedes Kapitel beherrscht und die vielfach wenig bekannten Grenzen röntgendiagnostischer Verfahren aufzeigt, ferner die große Erfahrung, welche die Verfasser offenbar in bezug auf die am häufigsten anzutreffenden Fehldeutungen und Fehldiagnosen haben. Diese wirkt sich insofern in der Darstellung aus, als fast auf jeder Seite mit diagnostischen Ausführungen solche Irrtümer eliminiert werden.

Wir halten das Buch für den genannten Zweck für ausgezeichnet. Es ist seinen Preis sicher wert, wenn er auch für den Studenten mit einem durchschnittlichen Monatswechsel zu hoch liegen dürfte und diesem Interessentenkreis vielleicht mit einer kartonierten, billigeren Ausgabe besser gedient wäre.

Doz. Dr. med. *Friedrich Ekert*, Chefarzt der Strahlen- und physikalisch-therapeutischen Abteilung des Städt. Krankenhauses rechts der Isar, München 8, Ismaninger Str. 22.

Julius Ries und Josef Breitner: **Strahlenbehandlung in der Gynäkologie.** 219 S., 60 Abb., Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1959, Preis Gzln. DM 32,—.

Die Strahlenabteilung der Univ.-Frauenklinik München blickt auf eine besonders große Tradition zurück. Sie wurde bereits durch *A. Döderlein* im Jahre 1912 in der Klinik in der Sonnenstraße gegründet. Seit dieser Zeit sind viele wichtige Erkenntnisse und zahlreiche Erfahrungsberichte aus dieser Klinik erschienen. Aber gerade der derzeitige Konservator dieser Abteilung, *Ries*, hat mit seinem Mitarbeiter *Breitner* die Abteilung besonders entwickelt. Aus ihrer Feder liegt nun ein Erfahrungsbericht vor, welcher auf einem großen Krankengut, einer kritischen Beobachtung und einem großen Wissen beruht. Nach einem kurzen Abriß der Strahlenbiologie, der sich besonders durch seine klare prägnante Darstellung auszeichnet, bringen die Verff. zahlreiche bis in die Einzelheiten gehende praktische Hinweise für die Durchführung der gynäkologischen Strahlentherapie, wie z. B. den Gebrauch der Tiefendosis-Tabellen oder das Errechnen der Herddosis oder der Oberflächendosisbelastung. Es ist für den Leser besonders wohltuend, daß Beschreibungen der einzelnen Bestrahlungsgeräte als unnötiger Ballast weggelassen sind und daß viele Gesichtspunkte der Strahlentherapie, die immer wieder in falsche Bahnen geraten sind, klargestellt werden: z. B. die Tatsache, daß die Parametrien unter keinen Umständen mit der Radiumspikkung behandelt werden dürfen. Ähnlich klar wird die richtige Erfassung der Blasenbeteiligung im Stadium IV dargestellt. Im speziellen Teil nimmt der Verf. im Streit der Anwendung operativer und bestrahlender Therapie des Kollumkarzinoms eindeutig Stellung für die alleinige Strahlentherapie, deren Anwendung bei den verschiedenen Karzinomlokalisationen im weiblichen Genitale genau hinsichtlich Indikation, Technik und Durchführung geschildert wird. Besonders hervorgehoben werden muß die kritische Beurteilung der intraabdominalen Radiogoldbehandlung. Wer viel operiert hat, weiß um die zahlreichen Verwachsungen und Verklebungen bei oder nach Ovarialkarzinomen, die die Verteilung der Strahlenisotope erschweren und damit die Wirkung ihrer Anwendung unsicher oder gar unmöglich machen. Die sorgfältigen Bemühungen des Autors, Strahlenschäden zu vermeiden, finden ihren Niederschlag in einem besonders hervorzuhebenden Kapitel. Neben der Intensivtherapie sollten stets auch zusätzliche Behandlungsmethoden angewandt werden, deren Anwendung ebenfalls ein Kapitel gewidmet ist. Bei Besprechung des Gebrauchs der Strahlentherapie bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen, sollte vor der Anwendung jeglicher Strahlentherapie bei jugendlichen Patienten gewarnt werden, auch vor der Anwendung der Milzbestrahlung.

Zum Schluß des Buches wird die Münchener Dokumentation der Befunde und die internationale Einteilung der Stadien des Kollumkarzinoms gebracht. Die Verff. betonen sehr richtig, daß heute die Grenzen der modernen Strahlentherapie nicht mehr im Technischen, sondern im Biologischen liegen, eine Tatsache, um die sich die Verff.

bisher besonders verdient gemacht haben und die in dieser schönen abgerundeten Monographie immer wieder anklingt.

Wir müssen den Verff. für diese ausgezeichnete Darstellung des Stoffes dankbar sein. Jeder an der Strahlentherapie interessierte Gynäkologe, aber auch jeder praktische Arzt, der die Nachbehandlung und Nachsorge von Karzinompatienten durchführt, und nicht zuletzt auch jeder Radiologe wird gern dieses Buch zur Hand nehmen und großen Gewinn daraus schöpfen. Es wird dem auch äußerlich gut ausgestatteten Buch eine sehr weite Verbreitung gewünscht.

Prof. Dr. med. W. *Möbius*, Jena

K. Ernst: **Die Prognose der Neurosen.** Verlaufsformen und Ausgänge neurotischer Störungen und ihre Beziehungen zur Prognostik der endogenen Psychosen. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Heft 85.) 118 S., Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959, Preis geh. DM 29,80.

Der Verfasser weist eingangs auf die Tatsache hin, daß wir in der Psychiatrie zwar gut über die Prognosen und Verlaufsformen der Psychosen Bescheid wissen, daß es aber fast völlig an systematischen Untersuchungen von Neurotikern fehlt. Er hat daher eine größere Anzahl von Neurotikern, die in den Jahren 1932—1939 in der Poliklinik der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli-Zürich beraten worden waren, persönlich nachuntersucht oder — bei den Verstorbenen — Auskünfte von Angehörigen, Ärzten oder Bekannten eingezogen. Aus dem Ausgangsmaterial von 319 Patienten wurden 126 nach bestimmten Gesichtspunkten, aber ohne Auswahleffekt herausgesucht. Von diesen verweigerten 6 die Nachuntersuchung. Unter den verbleibenden 120 Personen fanden sich bei den 67 Frauen am häufigsten hysterische und angstneurotische, bei den 53 Männern mehr neurasthenische und organneurotische Syndrome.

Ich möchte es lediglich bedauern, daß der Verfasser die sogenannten Psychopathen aus seiner Untersuchung ausgeklammert hat. Dadurch wird das insofern verzerrt, als scharfe Konturen an die Stelle fließender Übergänge gesetzt werden. Mancher, der in einer für ihn optimalen Umwelt unauffällig oder allenfalls neurotisch ist, würde unter anderen Verhältnissen ein Benehmen zeigen, das ihm die Etikette „Psychopath" eintragen würde. Davon abgesehen, handelt es sich aber um eine sehr fleißige und lesenswerte Untersuchung; man möchte hoffen, daß andere Kliniken bald ähnliche katamnestische Nachuntersuclungen vornehmen, die dann vielleicht auf Grund landsmannschaftlicher Unterschiede ein teilweise anderes Bild ergeben würden.

Von den Ergebnissen der von Ernst vorgenommenen Untersuchungen erscheint mir die Tatsache besonders erwähnenswert, daß hysterische Syndrome im Lauf des individuellen Lebens abklingen und mehr psychosomatischen Erscheinungen weichen. Das Individuum, das bei der Produktion hysterischer Erscheinungen offenbar irgendwie von dem Echo seiner Umwelt abhängt, macht also denselben Wandel durch, den wir bei den Generationen beobachten konnten. Man hat ja nicht ohne Unrecht gesagt, daß der Hysteriker des 1. Weltkrieges dem Magenneurotiker des 2. entsprochen hat.

Angst-, Zwangs- und hypochondrische Syndrome verliefen im Gegensatz zu der Hysterie gleichförmiger und zogen sich, wenn auch oft wellenförmig, gelegentlich auch episodisch durch das ganze Leben. Das gleiche gilt für sogenannte Neurastheniker. Bei der Hälfte der 20 männlichen Magenneurotiker wurde später röntgenologisch oder operativ ein Ulkus nachgewiesen.

Die spätere Erkrankungswahrscheinlichkeit an endogenen Psychosen ist im allgemeinen nicht gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Eine Ausnahme bilden hier nur die Zwangssyndrome.

Zur Frage der Psychotherapie ergibt sich, daß nur 1/4 aller Patienten im Laufe ihres Lebens einmal mit regelmäßiger Psychotherapie von mindestens 5 Sitzungen behandelt worden sind. Unter ihnen häufen sich aber eindeutig die wertvollen Persönlichkeiten mit ohnedies günstiger Spontanprognose. Der Verfasser bemerkt dazu mit Recht, daß sich die Wirksamkeit der Psychotherapie weitgehend einer statistischen Nachprüfung entzieht. Man kann immer nur vom Einzelfall ausgehen; und hier kann man freilich psychotherapeutische Heilwirkungen von Evidenzcharakter beobachten.

Doz. Dr. med. G. *Ohm*, Nordhorn

KONGRESSE UND VEREINE

Deutsche Gesellschaft für Ernährung

Symposion über „Veränderungen der Nahrung durch industrielle und haushaltmäßige Verarbeitung"

am 22. u. 23. Oktober 1959 in München

H. Fasold und F. Turba, Würzburg: **Physikalische Chemie der Proteindenaturierung.**

Der Begriff der Denaturierung mußte sich im Fortschritt der Proteinchemie einige Umdeutungen gefallen lassen. Ursprünglich sah man in dem Vorgang eine Aggregation und Zusammenballung vorwiegend unveränderter, nativer Proteinmoleküle bis zum Punkt des Ausflockens aus der Lösung. Der Lebensmittelchemiker versteht darunter vielfach eine irreversible Veränderung eines Eiweißstoffes ohne Proteolyse, d. h. ohne Spaltung der Peptidkette, bezieht jedoch auch chemische Veränderungen der Bausteine dieser Kette, der Aminosäuren, mit ein. Dies mag oft zu einer Minderung des Wertes als Nahrungsmittel durch Verlust wichtiger Aminosäuren, etwa des Cysteins und Methionins, führen. Auch bei der *Maillard*-Reaktion treten solche Umwandlungen ein. Von der Einwirkung von Desinfektions- und Konservierungsmitteln, vom Bleichen und Färben erstreckt sich der Bereich chemischer Umsetzungen bei der außerordentlichen Reaktionsfähigkeit von Eiweiß bis hin zu der Bindung mutationsfördernder und karzinogener Stoffe, wie des Buttergelbs an Leberzellproteine.

Bei diesen Modifizierungen nativer Proteine entstehen auch Substanzen, die ihrerseits in den Protein-, besonders den Fermenthaushalt der Zellen schädlich eingreifen können, so der „Hundehysteriefaktor" bei der NCl_3-Bleiche des Mehls. Methionin wird dabei im Proteinverband zum Sulfoximin umgesetzt; dieses konkurriert bei der Glutaminsynthese. Vor allem der Stoffwechsel des Gehirns benötigt aber Glutamin, weshalb das auffälligste Symptom dieser „Denaturierung" psychischer Natur ist.

Der Biochemiker nun umreißt die Definition der Denaturierung enger: Er versteht darunter die Änderung des spezifischen räumlichen Baues eines Proteins ohne Lösung von Peptidbindungen, ohne chemische Modifikation der Aminosäuren, aber unter deutlicher Wandlung chemischer, physikalischer oder biologischer Kriterien.

Nach dieser Beschreibung hat die Denaturierung eher einen steigernden Einfluß auf den Nahrungsmittelwert des Eiweißes. Denaturierte Proteine werden leichter von den proteolytischen Fermenten des Verdauungstraktes abgebaut als ihre nativen Moleküle; der gesunde Magen bereitet ja auch das Eiweiß durch eine Säuredenaturierung für die Enzyme vor. So kann etwa das Verdauungsferment Trypsin sein Bruderenzym Chymotrypsin im nativen Zustand nicht hydrolysieren, da die spezifischen Gruppen, an denen das Trypsin angreift, unzugänglich sind, etwa indem sie in das Innere des Moleküls

ragen. Bei der Denaturierung kommen sie an die Oberfläche, das Trypsin vermag nun leicht zu spalten.

Das Studium des räumlichen Baues, der sogenannten Sekundär- und Tertiärstruktur der Proteine und der Bindungen, die sie fixieren, ist ein junger Zweig der Biochemie. Voraussetzung war ja eine genauere Kenntnis der Aufeinanderfolge der Aminosäuren, der sogenannten Primärstruktur in einzelnen Eiweißsubstanzen, deren systematische Aufklärung erst in den letzten 15 Jahren eingeleitet wurde. Ein in seiner Sequenz nahezu völlig aufgeklärtes Molekül ist die Rivonuclease.

Fast alle bekannten Proteine sind solche unverzweigten Ketten von Aminosäuren, deren Rückgrat die stereotype, gewinkelte Kette der monotonen Anordnung —CH—CO—NH—CH— bildet; in der dritten räumlichen Dimension liegen die Seitenketten der Aminosäuren. Dieser Faden kann in sich gewinkelt als Faltblattstruktur in manchen Faserproteinen bestehen. Sehr häufig ist jedoch das Bauelement die Helix oder Wendel. Hier zieht der gewinkelte Faden mit einer Periode von 3,7 Aminosäuren pro Umlauf wie auf einer Spule nach oben. Das etwa zylindrische Gebilde ist in sich wieder verdrillt (Superhelix) und tritt in Faserproteinen mit anderen zu einem Kabel zusammen.

Vorwiegend aus Helizes sind auch kürzere, stäbchenförmige Proteinmoleküle gebaut. Dies ist also eine der Möglichkeiten der räumlichen Anordnung. Daneben — und zwar mit allen dazwischenliegenden Übergangsformen — unterscheiden wir nach *Tanford* noch zwei andere: das lockere, statistisch geschlungene Knäuel und das globuläre Protein. Die globulären Moleküle besitzen hoch symmetrischen, festgefügten Bau meist kugelähnlicher Gestalt. Jedes von ihnen ist gewissermaßen ein kleiner Kristall. Sie kristallisieren oft sehr gut. An ihnen wurde der Begriff der Denaturierung vorwiegend entwikkelt. Dank der kristallinen Struktur als Voraussetzung der Röntgenstrukturanalyse gelang es nun vor kurzem auch bei einem globulären Protein, dem Myoglobin, zum erstenmal, die komplizierte Architektur eines Eiweißmoleküls zu erkennen.

70% dieses verschlungenen Gebildes sind in Helizes, 30% dagegen als offene Fadenknäuel dazwischen strukturiert. Die Helix ist also auch bei globulärem Eiweiß ein wichtiges Bauelement; an ihr seien kurz die Bindungen gezeigt, die den räumlichen Bau fixieren:

1. Die Wasserstoffbrücken ziehen meist vom Sauerstoff der einen zum Stickstoff der in der Wendel darüber- oder darunterliegenden Peptidbindungen. Die einzelne Bindung ist relativ schwach (unter 5 kcal/mol), doch ist ja jede Peptidbrücke in der Lage, mit zwei anderen eine solche lose Verknüpfung einzugehen, und in ihrer Vielzahl leisten diese Bindungen erheblichen und wichtigen Zusammenhalt. Die Wasserstoffbrücken verspannen vor allem das Rückgrat der Helix, die Peptidbindungen, ihre Zahl in den abstehenden Seitenketten — etwa in Form einer Brücke zwischen einem Tyrosin- und einem Dicarbonsäurerest — ist geringer.

2. In ihrer Bindungsfestigkeit bis vor kurzem unterschätzt wurden die sog. „hydrophoben" Bindungen. Als Seitenketten finden sich u. a. auch Kohlewasserstoffelemente, etwa die des Valins, Leucins, Phenylalanins; sie lagern sich zu einer Kohlenwasserstoff-„Micelle" zusammen, gehalten durch die starken Wasserstoffbrücken des umgebenden Wassers.

3. Geringere Festigkeit haben in der Regel Anziehungskräfte zwischen positiv und negativ aufgeladenen Seitenketten, etwa Carboxylgruppen und Amino- oder Guanidogruppen („Ionenpaare") (es sei denn, daß sie durch H-Brücken stabilisiert werden) ebenso die Van der Waalschen Kräfte.

4. Echte kovalente Bindungen (mit einem Energieinhalt um 50 kcal/mol) schließlich sind die ungleich stärkeren, aber auch selteneren Disulfidbrücken zwischen Seitenketten von Cysteinresten. Sie verbinden in der Regel nicht einzelne Helixwindungen oder Faltungen dieser Größe, sondern ganze Helizes innerhalb des Moleküls, als Stützpfeiler des Proteingerüstes. Auch Phosphatbrücken treten gelegentlich auf.

Bei der Denaturierung wird nun dieser mannigfaltige Bau bei Erhaltung der Aminosäurefolge gelöst und entfaltet.

Der Mechanismus der Denaturierung ist am besten für den Angriff von Harnstoff und verwandten Verbindungen bekannt. Selbst aus Säureamid — also einer Art von Peptidbindungen aufgebaut, können sie in die Windungen des Eiweißmoleküls hineinschlüpfen und die Wasserstoffbindungen sprengen, indem sie mit den beiden Partnern selbst solche Bindungen eingehen. Interessant ist hierbei der kinetische Befund, daß etwa 15 oder mehr Harnstoffmoleküle gleichzeitig auf ein Modellprotein, das Ovalbumin, einwirken müssen, um eine Denaturierung in Gang zu bringen. Diese Zahl genügt nämlich gerade, um die Wasserstoffbrücken einer Windung einer Helix zu lösen; ist diese erst einmal aufgesprengt, so können die folgenden Wasserstoffbindungen wie ein Reißverschluß aufspalten.

Umgekehrt müssen wir für Einwirkung organischer Lösungsmittel die Zerstörung der hydrophoben Kohlenwasserstoffbrücken annehmen. Sie verdrängen die umgebende Wasserhülle; indem das Lösungsmittel sich zwischen die Partner einschiebt, weichen die Peptidketten räumlich auseinander.

Die Denaturierung durch Erhitzen der Proteinlösungen ist viel weniger klar und quantitativ definierbar. Eine dem Harnstoff analoge Rolle des Wassers ist mit den kinetischen Daten nur schlecht in Einklang zu bringen; offenbar werden die wesentlichen Bindungen bei einem gewissen Ausmaß der thermischen Schwingungen der Molekülteile zerrissen. Bei der Einwirkung von Säure und Lauge schließlich bestehen zwei miteinander nicht unvereinbare Anschauungen. Einmal soll das Protein einige besonders wichtige Wasserstoffbindungen enthalten, die gegen den Entzug oder die Zufuhr von Wasserstoffionen besonders empfindlich sind. Bei extremen p_H-Werten entstünde unter Lösung dieser Bindungen eine aktivierte Form, sie ginge dann in die denaturierte über. Zum anderen schreibt man die Säure-Lauge-Denaturierung elektrostatischen Kräften zu. Bei extremen p_H-Werten sind ja die Proteine ganz einseitig aufgeladen, im Sauern etwa alle Carboxylgruppen durch Protonen neutralisiert, alle Aminogruppen hingegen unter Aufnahme eines Wasserstoffions positiv ionisiert. Diese Aufladung ruft im Molekül abstoßende Kräfte hervor, die es bei genügender Anhäufung gleichsinniger Gruppen auffalten können. Der Denaturierung ginge hier eine Schwellung des ionisierten Moleküls voraus.

Weitere physikalische Denaturierungsmöglichkeiten umfassen mechanische Kräfte (Frieren, bes. bei Lipoproteiden; Ultraschallwirkung; hohe Drucke; Oberflächenspreitung, z. B. in Schäumen), ferner Wellen- oder Korpuskularstrahlen genügender Energie; an weiteren chemischen Denaturierungsmitteln sind ionische Netzmittel, Salicylate und anorganische Elektrolyte zu nennen, die mit Harnstoff und verwandten Verbindungen die Eigenschaft teilen, daß ihre Wirksamkeit der Bindungsenergie an das Protein parallel geht: Netzmittel sind dabei am wirksamsten.

Am bequemen Labormodell der Harnstoffdenaturierung zeigte sich eine mögliche Hemmung der Denaturierung, durch festbindende Ionen, an erster Stelle durch Sulfat- oder Phosphat-Ionen. Auch Saccharose, Glycerin und Glykokoll wirken u. U. hemmend. Die Hitze-Denaturierung von Serumalbumin läßt sich durch Fettsäuren oder durch Acetyl-Tryptophan verhindern. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß kleine Konzentrationen fest bindender Agentien (z. B. Netzmittel) gegen Denaturierung durch weniger fest bindende Stoffe oder durch Hitze energisch schützen.

Der streng geordnete, durch eine Summe schwacher, aber zahlreicher Bindungen fixierte, gefaltete und gewundene Bau des Aminosäurefadens geht also in ein Knäuel über, die Disulfidbrücken halten aber noch. Diese wichtige Phase des Denaturierungsvorganges geht einher mit einer Abnahme der optischen Links-Drehung der Eiweißlösung, denn eine zur Helix gewundene Peptidkette zeigt eine stärkere Drehung, als es der Summe der asymmetrischen C-Atome der einzelnen Aminosäure-Reste entspricht. Gerne verfolgt man daher den Verlauf der Denaturierung durch eine Messung dieser Rotation. Vielfach bestimmt man auch die Zunahme an vorher maskierten reaktiven Gruppen, etwa Sulfhydrylresten, die bei der Umwandlung an die Oberfläche kommen. Oder man beobachtet die Änderung der Viskosität der Lösung, die um so größer ist, je stärker das Molekül in nativem Faltungszustand vom statischen Knäuel entfernt war. Die Viskositätsmessungen bringen übrigens gute Übereinstimmung mit den Daten synthetischer Polymere wie Polyvinylchlorid oder Poly-

styrol; diese sind ja in Lösung auch statische Knäuel. Andererseits schließen sie die alte Anschauung der Denaturierung als Aggregation und Ausflocken vorwiegend nativer Moleküle aus.

Die Ausfällung ist allerdings oft die augenfällige Konsequenz der Denaturierung. Die aufgefalteten Peptidfäden neigen nämlich dazu, sekundär aneinanderzukleben, zu aggregieren und schließlich in Wasser oder verdünnten Salzlösungen auszuflocken.

Nimmt man den denaturierenden Einfluß weg, so kann das denaturierte Protein gelegentlich wieder seine native Struktur einnehmen: der bis jetzt betrachtete Vorgang ist in diesem Sonderfall reversivel („Renaturierung"). Meist gelingt die Rückfaltung aber nur in einem Teil des Moleküls, bei längerer Einwirkung wächst der Anteil des irreversibel umgewandelten Eiweißes immer mehr. Bei einigen Modellproteinen, etwa dem Eialbumin entsteht schließlich ein Gel, andere flocken aus. Fermente sind häufig durch viele innermolekulare Bindungen versteift (offenbar zur Verminderung ihrer Angreifbarkeit durch andere Fermente), und neigen daher zur Renaturierung. — Die irreversible Phase der Denaturierung greift vor allem auf die Hauptstützen, die Disulfidbrücken, über.

Beim Eialbumin läßt sich die Gelbildung verhindern, sofern man die freien SH-Gruppen vor der Reaktion blockiert. Umgekehrt beschleunigt eine milde Oxydation, etwa durch Luftsauerstoff, die irreversible Reaktion. Dabei bilden sich neue Disulfidbrücken, nämlich zwischen zwei Eiweißmolekülen. Bei Ausschluß der Oxydation aber kommen diese intermolekularen Bindungen langsamer durch folgende Reaktionen zustande.

Es zeigte sich, daß die Aggregation der Proteinmoleküle nicht das Wesen der irreversiblen Umwandlung ist, sondern die begleitende Lösung der innermolekularen Disulfidbrücken. Sind diese erhalten, so kann das Eiweißmolekül nach der Denaturierung eventuell noch in seine native Form zurückfinden, hat es aber einmal das Stadium C erreicht, so ist die Rückkehr nahezu ausgeschlossen. Die moderne Biochemie denaturiert daher im Labor ein Protein definiert mit Harnstoff und durch anschließende Reduktion der -S-S-Brücken mittels Na-Borhydrid; die gebildeten Sulfhydrylgruppen werden gegen eine Reoxydation durch Reaktion mit Jodessigsäure geschützt.

Beim Übergang vom hochstrukturierten Molekül zum wirren Knäuel steigt der Entropieinhalt erwartungsgemäß ganz enorm an, er beträgt zwischen 200 und 450 Entropieeinheiten (normale chemische Reaktionen erreichen selten mehr als 20—30 Einheiten). Dennoch ist dieser Wert viel kleiner als der erwartete. Es gilt nämlich:

$$\triangle S = R \ln c_2/c_1 \qquad \triangle S = \text{Entropiezunahme}$$
$$R = \text{Gaskonstante}$$

Wobei c_1 die Zahl der Konfigurationen im Ausgangs-, c_2 die im Endzustand darstellt; hier entspricht also $c_1 = 1$, dem Bau des nativen Moleküls. Ein kleineres denaturiertes Protein von etwa 300 Aminosäureresten (Molgewicht etwa 40 000—50 000) hat 900 flexible Bindungen in der Peptidkette selbst (drei pro Aminosäure-Rest), außerdem mindestens noch 100 in den Seitenketten. Jede flexible Bindung zeigt zwei Extremstellungen; die Zahl der Konfigurationen wäre dann $c_2 = 2^{1000}$. Dann wird

$$\triangle S = R \ln 2^{1000} = 1000 R \ln 2,$$

das sind 1400 Entropieeinheiten. Diese Zahl übersteigt also die gemessenen Werte weitaus. Entweder faltet sich also die Kette nie ganz auf, oder aber, was wahrscheinlicher ist, das Rückgrat aus Peptidbindungen ist relativ wenig biegsam.

Das ist nur e i n e der vielen offenen Fragen des Denaturierungsprozesses, der für den Biochemiker ein faszinierendes Arbeitsgebiet ist, kennt er doch meist weder Ausgangs- noch Endzustand der Reaktion genau; sie allein ist sinnfällig und meßbar.

K. H e y n s und H. P a u l s e n, Hamburg: **Über die chemischen Grundlagen der Maillard-Reaktion.**

Unter *Maillard*-Reaktion wird die Bildung von braunen Substanzen bei der Reaktion von Kohlenhydratkomponenten mit Aminokomponenten wie Aminosäuren, Peptiden, Proteinen verstanden. Beide Substanzgruppen sind gemeinsamer Bestandteil der meisten Lebensmittel und sind daher in großem Maße an der Bräunung dieser Stoffe bei der Verarbeitung beteiligt. Die *Maillard*-Reaktion ist äußert komplex, und es ist nur möglich, mit Hilfe einer Reihe von Modellreaktionen an einfachen Stoffen Einblick zu erhalten in die Fülle der nebeneinander verlaufenden Teilreaktionen.

Die reaktionsfähige Gruppe der Kohlenhydrate ist die Aldehyd- bzw. Ketogruppe, die mit der freien Aminogruppe von Aminosäuren, Peptiden in Reaktion treten kann. Aldosen liefern mit aliphatischen und aromatischen Aminen N-Glykoside (Aldosylamine), die mittels Säurekatalyse umgelagert werden können (Amadori-Umlagerung) zu substituierten Derivaten der 1-Desoxy-1-Amino-fruktose. Ketosen geben mit Aminen Ketosyl-Amine, von denen jedoch nur die Verbindungen mit aliphatischen Aminen umzulagern sind (Ketosylamin-Umlagerung) zu substituierten Derivaten des Glukosamins. *Hodge* hat ein Reaktionsschema für die *Maillard*-Reaktion entwickelt, in dem die Amadori-Umlagerung (Aldosylamin-Umlagerung) als Schlüsselreaktion für die Bräunung auftritt. Die dabei gebildete 1-Desoxy-1-Amino-fruktose-Verbindung reagiert in der verschiedensten Weise weiter: Dehydratisierung zu Furfurolkörpern, Bildung von Amino-Reduktionen, Spaltung zu Triosen, Strecker-Abbau der Aminosäuren. Die so entstandenen Sekundärprodukte reagieren in einer Zwischenphase miteinander und kondensieren in der Endphase zu den stark dunkel gefärbten Melanoidinen.

Die Betrachtungen von *Hodge* basierten auf der Reaktion von Aminen mit Aldosen. Es ist nun gelungen, auch die ersten Umsetzungsprodukte von Aldosen und Ketosen mit Aminosäuren in reiner kristallisierter Form zu synthetisieren und sie hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit zu studieren. Glukose reagiert mit Aminosäuren über N-Glykoside spontan unter Umlagerung (Amadori- bzw. Aldosylamin-Umlagerung) zu „Fruktose-Aminosäuren". Ketosen geben mit Aminosäuren über N-Fruktoside gleichfalls unter spontaner Umlagerung (Ketosylamin-Umlagerung) „Glukose-Aminosäuren" und „Mannose-Aminosäuren", daneben werden auch die isomeren „Fruktose-Aminosäuren" erhalten. Peptide reagieren mit Ketosen zu Glukose-Peptiden, während Proteine, wie Gelatine, mit Ketosen Produkte liefern, deren ε-Lysin-Gruppen Glukose-Aminosäure-artig mit dem Kohlenhydratrest verknüpft sind. Eine Fruktose-Aminosäure-artige Verknüpfung der ε-Lysin-Gruppen mit Kohlenhydratresten ist bei der Reaktion von Gelatine mit Glukose zu erwarten.

Aus den Eigenschaften der umgelagerten Produkte, die eine bemerkenswerte Stabilität aufweisen, und aus Beobachtungen während der Umlagerungsreaktion ergeben sich Anhaltspunkte dafür, daß während der Umlagerung, sowohl der Aldosylamin- als auch der Ketosyl-Umlagerung, ein labiles Zwischenprodukt durchlaufen wird, welches sehr schnell zu braunen Produkten verändert wird. Die Umlagerungen sind daher stets von der mehr oder minder starken Bildung von braunen Produkten begleitet. Das labile Zwischenprodukt kann auch auf dem Wege der Rückumlagerung erhalten werden. Die Rückumlagerung von Glukose-Aminosäuren liefert die entsprechende Aminosäure und Fruktose zurück, unter teilweiser Bildung von Bräunungsprodukten. Fruktose-Aminosäuren ergeben dagegen bei der Rückumlagerung nur die Aminosäure, während die Zuckerkomponente vollständig, wahrscheinlich über das labile Zwischenprodukt, in Bräunungsprodukte umgewandelt wird. An Glukose-Prolin und Difruktose-Glyzin, bei denen die Rückumlagerung bereits bei Zimmertemperatur erfolgt, lassen sich die Verhältnisse gut demonstrieren. Auch die Beobachtungen bei der Umsetzung von Glukuronsäure und Glukuron mit Aminen und Aminosäuren, die nach der Umlagerung zu Derivaten der 1-Desoxy-1-Amino-frukturonsäure führten, sprechen für das Auftreten eines zur starken Bräunung neigenden, reaktionsfähigen Zwischenproduktes.

Der angedeutete neuartige Bräunungsweg mündet offenbar in das Bräunungsschema von *Hodge* ein, wo in den späteren Stadien in zahlreichen nebeneinander laufenden Reaktionen die dunkel gefärbten Melanoidine entstehen.

C. P. S t e w a r t, Edinburgh: **Die ernährungsphysiologischen Folgen der thermischen Behandlung der Nahrungsproteine.**

Die Anwendung von Wärme kann je nach Intensität und Zeitdauer in den Nahrungsmitteln folgende Eiweißveränderungen hervorrufen: vermehrte oder verminderte Verdaulichkeit, die durch Umwandlungen in der Struktur der Proteine oder auf die Anwesenheit von

Substanzen, welche die Aktivität der Verdauungsenzyme hemmen oder beschleunigen, zurückzuführen ist; weiterhin Abbau von essentiellen Aminosäuren, gegenseitige Beeinflussung zwischen Proteinen und anderen Nahrungsbestandteilen, Aufbau oder Abbau toxischer Substanzen sowie Abbau von nichteiweißhaltigen Nahrungsbestandteilen, die für die Nutzbarmachung von Aminosäuren notwendig sind. Die Folgen der Hitzeeinwirkung sind also sehr mannigfaltig. — Der Nährwert von Eiweiß wird je nach Hitzegrad und Erhitzungsdauer entweder verbessert oder verschlechtert, jedoch hängt die Beeinflussung der Nahrungsproteine auch von anderen Faktoren, wie z. B. von der An- oder Abwesenheit von Wasser sowie von der Zusammensetzung nichtproteinhaltiger Substanzen, ab. — Das Wissen um die näheren Zusammenhänge ist noch recht unvollkommen.

K. Lang: Mainz: **Die ernährungsphysiologischen Folgen der thermischen Behandlung der Nahrungsproteine** (Korreferat).

In Gegenwart von anderen Nahrungsbestandteilen, insbesondere von Zuckern, treten dann chemische Reaktionen auf, die zur Bildung neuer Substanzen führen. Eine einfache Eiweißdenaturierung, wie sie nach milder Hitzebehandlung eintritt (z. B. Kochen der Nahrung bei 100 Grad nicht wesentlich übersteigenden Temperaturen), führt häufig zu einer Verbesserung der biologischen Wertigkeit des Eiweiß, insbesondere zu einer Verbesserung der Verdaulichkeit des Eiweiß. Stärkere Hitzeeinwirkungen, insbesondere in Gegenwart von Zuckern, bedingen eine starke Abnahme der biologischen Wertigkeit. Für diese hat man bisher im wesentlichen die Zerstörung von lebenswichtigen Aminosäuren bzw. Unverwendbarkeit dieser Aminosäuren verantwortlich gemacht. — Eigene Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß beim Erhitzen von Eiweiß bzw. Aminosäuren mit Zucker auch Substanzen gebildet werden, die differente Wirkungen haben und im Tierversuch bestimmte Reaktionen auslösen.

Solche Substanzen werden auch beim Erhitzen von Nukleinsäuren zusammen mit Zucker gebildet. Diese bisher unbekannte Tatsache ist insofern wichtig, als die meisten Lebensmittel auch Nukleinsäuren enthalten.

O. Wiss, Basel: **Vitaminverluste bei der Behandlung von Lebensmitteln.**

Die Beurteilung der Versorgung mit Vitaminen basiert einerseits auf Bedarfszahlen für die einzelnen Bevölkerungsgruppen und andererseits auf dem analytisch ermittelten Vitamingehalt der einzelnen Nahrungsmittel. Solche Berechnungen sind nur zulässig, wenn die Vitaminverluste, die durch Kochen, Konservieren, Lagern usw. zustande kommen, einkalkuliert werden.

Diese Vorgänge können im Prinzip auf Hitze-, Sauerstoff-, Strahlungs- und enzymatische Einwirkungen zurückgeführt werden. Das scheinbar einfache Problem, diese Einwirkungen auf die einzelnen Vitamine zu prüfen, wird dadurch sehr komplex, da es sich in der Praxis meist um kombinierte Effekte handelt und daß Begleitstoffe, die in den Nahrungsmitteln in großem Überschuß vorhanden sind, die Reaktionsweise der Vitamine grundlegend beeinflussen können. Demzufolge ist es im allgemeinen nicht möglich, Resultate, die an reinen Vitaminen gewonnen wurden, auf einzelne Nahrungsmittel zu übertragen, es ist vielmehr notwendig, jedes Produkt einzeln zu untersuchen.

Zuverlässige Daten über Vitaminverluste sind für einzelne standardisierte Methoden der Nahrungsmittelverarbeitung zugänglich, problematisch hingegen erscheint es auf Grund der vorliegenden Ergebnisse, die im Haushalt durchgeführte Nahrungszubereitung zu beurteilen.

Eine wesentliche Voraussetzung für solche Untersuchungen sind spezifische analytische Methoden, welche die Ermittlung des biologisch wirksamen Teils der Vitamine gestatten. Solche Methoden stehen heute für die meisten Vitamine zur Verfügung. Viele frühere Ergebnisse, mit unzulänglichen Methoden erarbeitet, erscheinen wertlos.

H. Oettel, Ludwigshafen: **Zur Frage der Verunreinigung von Lebensmitteln durch kanzerogene Substanzen.**

Mit dem obigen Thema, das die Frage nach etwaigen Gesundheitsschädigungen durch kleinste „technisch nicht vermeidbare" Mengen (Lebensmittelgesetz!) bei extrem langen Einwirkungszeiten einschließt, werden einige Grundprobleme der Krebsforschung aufgeworfen:

a) Sind kanzerogene Substanzen so universell, also auch in der Umwelt des Menschen so verbreitet, daß ihr versehentliches Eindringen in Lebensmittel bzw. ihre Bildung bei der Verarbeitung von Lebensmitteln befürchtet werden muß?

b) Wirken kanzerogene Chemikalien im Gegensatz zu allen anderen Giften unabhängig von der Konzentration bzw. Dosis, so daß bereits kleinste Spuren kanzerogener Substanzen gefährlich sind?

c) Kann die allgemeine Krebssterblichkeit herabgesetzt werden durch die Ausschaltung von kanzerogenen Produkten aus der Umwelt, also besonders aus der Nahrung des Menschen?

Antworten auf die obigen Fragen können die Erfahrungen am Menschen und die Ergebnisse von Tierexperimenten geben.

1. **Erfahrungen am Menschen:** Nach den bisherigen Erfahrungen wirken für den Menschen nur sehr wenige Stoffe kanzerogen, nämlich: einige aromatische Amine, Arsen, Chromat, sehr fraglich Asbeste sowie Teer und unreine Mineralöle. Nach den Beobachtungen bei Vergiftungen mit Arsen-verunreinigtem Trinkwasser und Wein (Lebensmittel!) bewirkte erst die jahrelange Zufuhr sehr großer Arsenmengen (täglich 20—30 mg Arsenik; Gesamtmenge 30—50 g in etwa 10 Jahren!) im Rahmen einer chron. Vergiftung nach Jahrzehnten (Latenzzeit!) in seltenen Fällen Krebs. Kleinere Arsenikmengen können noch eine chron. Vergiftung ohne Krebs bewirken, kleinste Mengen sind ganz wirkungslos. — Zum gleichen Ergebnis führten exakte Beobachtungen beim Krebs durch berufliche Noxen sowie beim Lungenkrebs durch Inhalation des Rauches von Zigaretten (laut Gesetz ein „Lebensmittel"!). Diese Beobachtungen sprechen außerdem für die Reversibilität der kanzerogenen Wirkung beim Menschen bei rechtzeitiger Abstinenz.

2. **Deutung und Mißdeutung von Tierversuchen:** Die zunächst beim Menschen beobachtete kanzerogene Wirkung einiger Stoffe konnte im Tierexperiment bestätigt werden, bei anderen für den Menschen kanzerogenen Stoffen versagte der Routine-Tierversuch. — Auch umgekehrt sind Aussagen über die etwaige kanzerogene Wirkung einer Substanz auf Grund von Tierversuchen zwar möglich, aber schwierig, zumal auch im Tierversuch chemisch erzeugte Krebse erst Monate oder Jahre nach Beendigung der Applikation der betreffenden Substanz auftreten können (Latenzzeit).

Als verdächtig müssen alle die Stoffe bezeichnet werden, die eine akute zytotoxische Wirkung besitzen, die also, wie Benzpyren, Aminostilbene, polyfunktionelle Äthylenimine und Epoxyde, das Wachstum von Impftumoren hemmen. Der Verdacht wird verstärkt, wenn solche Stoffe nach einer einzigen Applikation mit kurzer Latenzzeit — wie die kanzerogenen Kohlenwasserstoffe — lokale oder — wie Diaminostilbene oder Azetylaminofluoren — entfernte Tumoren verursachen. Wenn dagegen Substanzen erst nach häufigen parenteralen Applikationen bei Ratten und Mäusen nach langer Latenzzeit Tumoren erzeugen, so bedeutet das keineswegs, daß ihre perorale Zufuhr beim Menschen Krebs verursacht: Im Tierversuch führen bei parenteraler Applikation auch einige Stoffe zu lokalen bösartigen Tumoren, die nach der Beobachtung beim Menschen sicher nicht kanzerogen sind (Zucker, Olivenöl und Fett, Edelmetalle und Kunststoffe in Form von Folien usw.). Nach wiederholter parenteraler Injektion bewirken bei Ratten Bleiphosphat Nierenkarzinome, Gerbstoff Lebertumoren. Blei ist als Verunreinigung von Trinkwasser (Lebensmittel!) bis 1 mg/l zugelassen, Gerbstoff ist normaler Bestandteil vieler Lebensmittel (Tee, Rotwein, usw.). Die mit den Lebensmitteln vom Menschen täglich aufgenommenen Mengen dieser im Tierversuch zweifellos kanzerogenen Stoffe führen aber nach jahrhundertealter Erfahrung beim Menschen nicht zu Krebs.

Bei Fütterungsversuchen wird leider meist die Häufigkeit von Spontantumoren bei alten Versuchstieren übersehen. Fütterungsversuche sagen also nur dann etwas über die wahrscheinliche Kanzerogenität einer Substanz aus, wenn bei einer genügenden Zahl von Versuchstieren nach kurzer Latenzzeit signifikant mehr bösartige Tumoren auftreten als bei einer genügend großen Zahl von

Kontrolltieren des gleichen Geschlechtes, da ebenso wie beim Menschen auch im Tierversuch sowohl Spontantumoren als auch chemisch induzierte Tumoren bei beiden Geschlechtern sehr verschieden häufig sind. Ähnlich wie beim Menschen wirken auch im Tierversuch Substanzen sowohl peroral als auch parenteral erst in Mengen kanzerogen, die auch andere toxische Schäden verursachen bzw. wie Buttergelb nur bei fehlerhafter Ernährung („conditional carcinogen").

3. **Die sogenannte „Summationswirkung" kanzerogener Substanzen:** Die von *Druckrey u. Mitarb.* aufgestellte These, daß sich die Wirkung unterschwelliger Dosen von kanzerogenen Stoffen bei täglicher Zufuhr verlustlos summiert („Summationsgesetz"), so daß selbst kleinste Spuren solcher „Gifte an sich" bei lebenslänglicher Zufuhr gefährlich sind, ist wissenschaftlich nicht fundiert. In den Tierversuchen mit Buttergelb (Dimethylaminoazobenzol) und Dimethylaminostilben, auf die die Summationstheorie aufgebaut wurde, wurden die kanzerogenen Substanzen ohne Berücksichtigung der Latenzzeit überdosiert, so daß die Berechnung der „verlustlosen Summation" kleinster wirksamer Einzeldosen aus solchen Versuchen gar nicht möglich ist. Rechnerisch feststellbar ist nur die mittlere applizierte Dosis, die in Anbetracht der starken Überdosierung während der nicht berücksichtigten Latenzzeit keineswegs mit mittlerer wirksamer Dosis gleichgesetzt werden darf. Die Versuche zeigen nur, daß wie bei anderen chronischen Vergiftungen, wiederholt zugeführte große Dosen schneller zu Vergiftungserscheinungen führen als kleinere Dosen. Selbst wenn die durch große Dosen eines Kanzerogens gesetzte Schädigung irreversibel ist, gibt es nach exakten Tierversuchen (Stoppversuche) unter Berücksichtigung der Latenzzeit und nach den Erfahrungen am Menschen wie bei anderen gesundheitsschädigenden Stoffen auch bei kanzerogenen Substanzen kleinste unterschwellige Dosen, deren Zufuhr unschädlich ist.

4. **Kanzerogene Verunreinigungen in Lebensmitteln?** Lebensmittel dürfen grundsätzlich überhaupt nicht verunreinigt sein. Ganz besonders müssen die in kritischen Tierversuchen als zytotoxisch oder auch nur potentiell kanzerogen erkannten Stoffe von Lebensmitteln ferngehalten werden. Nach den Beobachtungen am Menschen und nach kritischen Tierexperimenten besteht aber kein Grund für die Befürchtung, daß bei der haushaltmäßigen oder industriellen Verarbeitung irgendwelche Stoffe in Lebensmittel gelangen oder dort entstehen, die beim Menschen Krebs verursachen könnten. Selbst wenn also z. B. in geräucherten Fleischwaren Benzpyren und Formalin chemisch nachweisbar sind, oder auch wenn bekannt ist, daß sich Formalin mit Eiweiß zu den potentiell kanzerogenen Methylolaminen umsetzen kann, so liegen die Mengen, die mit der Nahrung täglich aufgenommen werden können, ähnlich wie bei Blei und Arsen, zweifellos unter dem Schwellenwert. Benzpyren wird außerdem so fest an andere Stoffe gebunden, daß es bei peroraler Gabe selbst im Tierversuch kaum, nach Adsorption an Ruß aber nicht einmal mehr bei der Injektion kanzerogen wirkt. Auch Tierversuche über die angeblich kanzerogene Wirkung von übermäßig gebratenem Fleisch oder überhitztem Fett und überharten Eiern, halten einer ernsten Kritik nicht stand.

5. **Fehlernährung als Krebsursache:** Nach den Beobachtungen an Mensch und Tier wirkt eine einseitige Eiweiß-Mangelernährung krebsbegünstigend (Leberkrebs bei Bantunegern usw.). Eine solche einseitige Mangelernährung kann aber niemals die Folge der haushaltmäßigen oder industriellen Verarbeitung von Nahrungsmitteln sein. Wichtig dagegen ist die Erkenntnis, daß Übergewicht bei Mensch und Tier die Krebsmanifestation begünstigt, während Untergewicht infolge von Beschränkung der Fett- und Kohlehydrate-Zufuhr nicht nur lebensverlängernd, sondern auch krebsverzögend wirkt. Der übermäßige Genuß wohlbereiteter Lebensmittel könnte also höchstens dadurch die Krebsbildung fördern, daß er zu Übergewicht führt. Der Verzicht auf den übermäßigen Genuß delikat zubereiteter Speisen (haushaltmäßige und industrielle Verarbeitung) scheint aber ebenso wenig beliebt zu sein wie der Verzicht auf den nachgewiesenen kanzerogenen Zigarettenrauch („Lebensmittel"!), obgleich in beiden Fällen ohne Zweifel eine wirkliche Krebsprophylaxe möglich wäre. Die Ausschaltung auch der letzten Spuren aller Verunreinigungen aus zubereiteten Lebensmitteln — die aus anderen Gründen sehr erwünscht ist — dürfte dagegen ebensowenig Bedeutung für die Krebsprophylaxe haben wie der ausschließliche Genuß „natürlicher" Nahrungsmittel.

Bedingt die Verwendung industriell verarbeiteter oder im Haushalt zubereiteter Lebensmittel eine Zunahme von Krankheiten?

A) S. Koller, Wiesbaden: **Liefert die Medizinalstatistik einen Hinweis?**

Die allgemeine Medizinalstatistik kann nur indirekte Rückschlüsse auf Ernährungswirkungen erlauben; direkte Schlüsse können nur auf Grund von Sonderuntersuchungen gezogen werden. — Das klassische Beispiel für den statistischen Nachweis von Ernährungsschäden liefert die Säuglingssterblichkeit um die Jahrhundertwende. Die hohe Sterblichkeit bei künstlich ernährten gegenüber gestillten Säuglingen ging einerseits direkt aus Sonderuntersuchungen hervor; andererseits ließ sich die Enährungswirkung auch indirekt daran zeigen, daß Gebiete mit hohem Anteil nicht gestillter Säuglinge gleichzeitig auch hohe Säuglingssterblichkeit hatten; also daran, daß eine positive Korrelation zwischen dem Nichtstillen und der Säuglingssterblichkeit besteht. Indirekt ist die Wirkung auch an dem hohen Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit erkennbar gewesen, der vorzugsweise um die Jahrhundertwende in Städten, z. B. Hamburg, auftrat, wo die künstlich ernährten Säuglinge überaus häufig den Sommerdiarrhöen zum Opfer fielen. Jetzt ist der Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit verschwunden.

Heute liefern die Hauptquellen der Medizinalstatistik, nämlich die allgemeine Sterblichkeitsstatistik, die Todesursachenstatistik, die Statistik der Krankenkassen und andere, keine sicheren Hinweise für die Zunahme von Krankheiten durch bestimmte Lebensmittelverwendung. Die wichtigsten allgemeinen bevölkerungs- und gesundheitsstatistischen Entwicklungslinien sind: starker Rückgang der Säuglingssterblichkeit, auch durch Verbesserung der Säuglingsernährung; Sterblichkeitsrückgang auch in den weiteren Altersklassen, mit höherem Alter allerdings relativ geringer; Erhöhung der Lebenserwartung, Zunahme des Anteils der Personen in höheren Altersklassen; Rückgang der Infektionskrankheiten; Verbesserung der Todesursachenstatistik durch Vermeidung von unzureichenden Angaben, wie Altersschwäche, zugunsten genauerer Angaben; Sterblichkeitszunahme nur bei Krebs der Atmungsorgane und Verkehrsunfällen. Es ist eine Reihe von Einzelbefunden der Medizinalstatistik vorhanden, die nicht klar deutbar sind. Ein Zusammenhang mit Ernährungsschäden ist nicht erkennbar, aber auch nicht als Möglichkeit widerlegt. — Als Beispiel hierfür wird erwähnt, daß die Sterblichkeit an Krebs der Verdauungsorgane in Bayern in allen Altersklassen und bei beiden Geschlechtern höher ist als in den anderen Bundesländern, während dies für andere Krebslokalisationen nicht zutrifft. Auch zahlreiche Einzelbefunde, etwa über die Verbreitung der Arteriosklerose, Hypertonie, Koronarkrankheiten, Infarkte usw., sind zu nennen. Ein statistisch klares Gesamtbild über diesen Komplex besteht zur Zeit noch nicht. Wichtig sind zur Auswertung der allgemeinen Medizinalstatistik Korrelationsuntersuchungen, z. B. in regionalen oder internationalen Zusammenstellungen über Sterbeziffern an bestimmten Krankheiten im Vergleich zu den regionalen Unterschieden der Ernährungsfaktoren (wie z. B. *Mittmann* vorgenommen hat). Freilich bleibt das Verfahren grundsätzlich indirekt und liefert keine schlüssigen Beweise für direkte kausale Zusammenhänge.

Klinische retrograd gerichtete statistische Reihen können bei einzelnen Krankheiten bestimmte ätiologische Faktoren prüfen; erforderlich ist dabei eine sehr sorgfältige Sammlung von Vergleichsreihen von Patienten mit anderen Krankheiten oder von Gesunden. — Von besonderem Wert wären über Jahrzehnte laufende regelmäßige Untersuchungen einer größeren Gruppe von Familien, die selbst über ihre Ernährung und ihre sonstige Lebensweise genau Buch führen. Die Analyse des Krankheitsschicksals einer solchen in ihrer Ernährung genau bekannten Gruppe würde manche heute statistisch noch nicht lösbaren Fragen klären können.

B) K. Jahnke, Düsseldorf: **Internistische Erfahrungen.**

Zwischen den gelegentlich zu hörenden Äußerungen über die Gefährlichkeit gewisser Lebensmittelveränderungen und den klinischen Beobachtungen des Internisten besteht ein auffallendes Miß-

verhältnis. Es liegen bisher keine klinischen Beobachtungen vor, nach denen die Zunahme von Krankheiten des Erwachsenen auf solche Lebensmittelveränderungen genügend sicher zurückgeführt werden könnte.

Die Gründe für dieses Mißverhältnis werden besprochen, wobei auf die verschiedenen Voraussetzungen im theoretischen Experiment und beim kranken Menschen hingewiesen wird. Außerdem werden die besonderen Schwierigkeiten erläutert, die sich dem ärztlichen Urteil entgegenstellen. Wir sehen beim Menschen gleiche Krankheitssymptome oder Krankheitsbilder, die häufig die verschiedensten Ursachen haben können. Die Voraussetzungen ihrer Entwicklung (Pathogenese) sind bei anderen Krankheiten, vor allem den sogenannten Zivilisationskrankheiten, zudem oft noch ganz unklar. Das Urteil des Arztes muß sich immer wieder am Einzelfall orientieren. Statistische Korrelationen oder experimentelle Beobachtungen können ihm nur Hinweise oder mögliche Richtungen zeigen.

Neben der genauen Analyse des Einzelfalles gründet sich das Urteil des Arztes vor allem auch auf die Ergebnisse klinischer Vergleichsuntersuchungen an gleichartig zusammengesetzten Kollektiven unter ganz bestimmten Voraussetzungen, wie sie zum Beispiel auch bei der Prüfung neuer Arzneimittel oder Behandlungsmethoden angewandt werden. Solche exakten Analysen liegen aber bisher noch nicht vor.

C) Jochims, Lübeck: **Pädiatrische Erfahrungen.**

A) Folgen einer fettarmen Ernährung von Säuglingen: In Chile wurde importierte sehr fettarme Trocken-Magermilch zur Säuglingsnahrung verwendet. Da damit der Eiweißbedarf des Säuglings gedeckt war, glaubte man, damit für die Ernährung der Kinder genug zu leisten. Folgen: Schwere Dystrophie mit Abwehrschwäche gegen Infektionen, hohe Säuglingssterblichkeit.

B) I. Idiopathische Hyperkalkämie *(Lightwood)*. Gehäuftes Vorkommen seit 1943 auf den englischen Inseln. Häufung fällt zusammen mit Verstärkung der Vit.-D-Gaben zur Vorbeugung gegen Rachitis. — Ursächlich spielen wohl mehrere Faktoren mit: 1. Ungewollte chronische Überdosierung mit Vit.-D-Trockenmilch enthielt aus technischen Gründen mehr Vit. D als vorgesehen. Auch Nährmittel wurden mit Vitamin D angereichert, dazu noch Lebertran mit Vitamin D versetzt. 2. Erhöhte Kalziumzufuhr infolge Milchüberfütterung. Auch Störung des Ca-Haushalts durch mangelnde Nierenfunktion möglich. 3. Diskutiert wird, ob es individuelle Varianten der Säuglinge im Ansprechen auf Vit. D gibt. 4. Annahme einer Verminderung der essentiellen Fettsäuren in der Kuhmilch nicht überzeugend. — Trotz dieser komplizierten Theorie einfache Folgerung für die Praxis: Tagesdosis an Vit. D in der Nahrung gesunder Säuglinge begrenzen auf maximal 400 IE; keine stumme Prophylaxe!

II. Krämpfe bei Säuglingen infolge Abänderung der industriellen Herstellungsweise eines Milchpräparates kamen zustande bei dauernder Ernährung mit einer bestimmten Charge der „Synthetic Milk Adapted" des Herstellungsjahres 1951. Man vermutet Zusammenhänge mit einer technischen Änderung der Sterilisation in den Dosen, was zu einer Verminderung des Vit.-B_6-Gehaltes geführt habe. Kritische Stellungnahme zu dieser Auffassung!

C) Lösungswasser für Trocken- und Kondensmilchnahrung: Wenn man zum Auflösen von Milchpräparaten nitrathaltiges Brunnenwasser verwendet, erkrankt der junge Säugling an Nitritvergiftung, was jetzt in zunehmender Häufigkeit beobachtet wird. Es wird empfohlen, die Zubereitungsvorschrift von Trocken- und Kondensmilch mit einem entsprechenden Hinweis zu versehen.

D) Ungenügende Haltbarkeit von Milchnahrungen als Ursache von Durchfällen. Keimgehalt der pasteurisierten Milch noch zu hoch; auch Trockenmilchpräparate enthalten Keime, die sich nach dem Auflösen bei Zimmertemperatur rasch vermehren. Wegen der Gefahr der Vormisch-Dyspepsie sollte man das Zusammenmischen der Flaschennahrung erst unmittelbar vor der Mahlzeit vornehmen.

R. Bilz, Mainz: **Ungewöhnliche Ernährungsformen und ihre psychologischen Hintergründe.**

Es gibt National-Küchen, d. h. nationale Geschmacksrichtungen und Ernährungsformen, die man zu den Volkstrachten alter Zeit oder entlegener Gebiete in Parallele setzen könnte. So und so kleidet man sich in diesem Land, und die und die Nahrungsmittel werden dortselbst so und so zubereitet und genossen. Innerhalb dieser nationalen Küchenzettel ist eine gewisse individuelle Streubreite der Variationen möglich. Außerdem kennen wir ungewöhnliche Formen der Ernährung, die man nicht als Varianten der National-Küche hinstellen kann. Diese Ernährungsformen werden von kleineren oder größeren Gruppen eines Volkes kultiviert und können sogar internationalen Charakters sein. Es gibt auch Einzelgänger, die, von bestimmten Prinzipien geleitet, wesentlich von den Ernährungsgepflogenheiten ihrer Mitbürger abweichen. Wir fragen: Was sind das für Persönlichkeiten, die diesen Ernährungsformen ergeben sind? Was kennzeichnet sie charakterlich-wesensmäßig? Die andere Frage ist: Wie kommt es, daß die Systeme Anklang finden? — Diesen Ideen, die in festen Überzeugungen ihrer Anhänger fundiert sind, kommt eine Ausstrahlungskraft zu. — Die vorliegende analytische Untersuchung bezieht sich auf einige dieser Prinzipien, die zu abweichenden Ernährungsformen führen. Es wird u. a. die Tendenz sichtbar, zur Natur zurückzukehren, und zwar zu der unverfälschten Natur. Rohkost oder die Forderung nach sog. biologischer Düngung folgen diesem Prinzip. Es werden außerdem Archaismen aufgezeigt, die man in den Bereichen eines urtümlichen Denkens antreffen kann. Es könnte von einer archaischen Naturfrömmigkeit die Rede sein. Fraglos kommt im Rahmen der ungewöhnlichen Ernährungsformen Glaubensfragen eine Bedeutung zu, und das besagt: dem Gefühl. —

Die Ernährungswissenschaft hat die Aufgabe, Verständnis für die Argumente dieser abweichenden Gruppen und Einzelgänger aufzubringen. Wir wollen den Vertretern dieser Ernährungssysteme, auch wenn ihre Doktrinen fanatisch verfochten werden, tolerant gegenüberstehen und in ihnen nicht Feinde sehen. — In der Diskussion dieser Fragen ergibt sich der Gesichtspunkt, daß den ungewöhnlichen Ernährungsformen latente psychotherapeutische Nutzeffekte zukommen, d. h., daß sie unbewußt dem seelischen Gleichgewicht der Menschen dienen, die ihnen ergeben sind. Zum mindesten wird man von einer psychischen Hygiene sprechen dürfen, die mit diesen Ernährungs-Prinzipien verbunden ist.

W. Wirths, Dortmund: **Wie groß ist der Anteil industriell verarbeiteter Lebensmittel an der gegenwärtigen Ernährung in Deutschland?**

Die in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts beginnende Industrialisierung brachte eine stark einsetzende Verstädterung mit sich. Hierdurch wurden Lebens- und Konsumformen der Menschen wesentlich gewandelt. Auf dem Nahrungssektor zeigte sich eine erweiterte Nachfrage nach genußfertigen Nahrungsmitteln. Die Anzahl der Haushalte, die sich mit Nahrungsgütern selbst versorgt, nahm im gleichen Zeitraum stark ab. Diesem Nahrungsverlangen der anwachsenden Bevölkerung begegnete die sich meist aus dem Handwerk entwickelnde Ernährungsindustrie mit der Ausweitung von Kapazität und Sortiment. Völlig neue, bis dahin unbekannte Kostformen von Nahrungsmitteln wurden geschaffen. Bei diesen Umschichtungen des Verzehrs wurden kohlenhydratreiche Nahrungsmittel die Unterlegenen. Insbesondere kann das bei den Verbrauchszahlen von Getreideerzeugnissen, Nährmitteln, Kartoffeln und Grobgemüse festgestellt werden.

Häufig ist die Ansicht zu hören, die Zivilisation habe unsere Nahrung in einem äußerst ungünstigen Sinn beeinflußt. Vor allem sei die Nahrung weitgehend ihrer natürlichen Beschaffenheit entfremdet. Dabei ist andererseits aber zu erwähnen, daß auch bei weitem nicht alle Naturprodukte für die menschliche Ernährung in ihrem natürlichen Zustand verwertbar sind. Das Eiweiß in giftigen Pilzen scheidet für den menschlichen Genuß völlig aus, rohe Kartoffelstärke ist nicht resorbierbar, und rohe Hülsenfrüchte sind schädlich. Auch aus ökonomischen Gründen ist es nicht möglich, wieder zur „naturnahen Ernährung" unserer Vorfahren zurückzukommen.

Der Anteil der verarbeiteten Lebensmittel an der gegenwärtigen durchschnittlichen Ernährung im Bundesgebiet erreicht auf der Kalorienbasis 74 v. H. der insgesamt verbrauchten Mengen. Die Zahl für Eiweiß liegt niedriger (61 v. H.), woraus zu entnehmen ist, daß eiweißreiche, vorzugsweise tierische Produkte noch nicht in der Weise in den industriellen bzw. gewerblichen Verarbeitungsmodus

für Lebensmittel eingereiht sind, wie es bei pflanzlichen Produkten bereits der Fall ist. Namentlich im Anteil des tierischen Eiweißes, das aus verarbeiteten Nahrungsgütern entnommen wird (51 v. H.), findet diese Situation ihren Niederschlag. Demgegenüber betragen die Anteile bei Fett und Kohlenhydraten je 76 v. H. *(Selbstberichte)*

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftl. Sitzung am 23. Oktober 1959

F. Helmer, O. Thalhammer u. H. G. Wolf: **Angeborenes lobäres Emphysem. Klinik und Röntgenologie.**

Bei einem sechs Wochen alten männlichen Säugling, der von der dritten Lebenswoche an beim Trinken und Schreien Dyspnoe und Zyanose zeigte, wurde klinisch eine extreme Verlagerung des Herzens nach rechts und ein auffallend hypersonorer Klopfschall über der linken Lunge festgestellt. Röntgenologisch wurde die Rechtsverlagerung des Mittelschattens bestätigt und als Ursache ein insgesamt stark geblähter linker Oberlappen mit erhaltener Struktur gefunden. Die linke Zwerchfellhälfte steilstehend, schlecht beweglich. Der linke Unterlappen nach basal verdrängt und komprimiert. Die teilweise schweren Zyanose- und Dyspnoe-Anfälle ergaben die Indikation zur Lobektomie des linken Oberlappens, die im Alter von 3½ Monaten vorgenommen wurde. Komplikationsloser postoperativer Verlauf, seither völlig beschwerdefrei. Abschließend kurze Übersicht über die bisher publizierten Beobachtungen von angeborenem lobärem Emphysem unter Hinweis auf Klinik, Röntgenologie und Therapie des Krankheitsbildes. Im deutschsprachigen Schrifttum stellt diese Demonstration die erste derartige Beobachtung dar.

J. Zeitlhofer: **Angeborenes lobäres Emphysem.** (Pathologische Anatomie.)

An Hand von zahlreichen Bildern wird der makroskopische und mikroskopische Befund des resezierten linken Lungenoberlappens geschildert, der das Bild eines ausgeprägten Emphysems zeigt, als dessen Ursache ein Ausbleiben der Entwicklung der knorpeligen Wandeinlagerungen im peripheren Abschnitt des Bronchialbaumes nachgewiesen werden konnte. Infolge Kollaps und Kompression der ihrer Stütze beraubten peripheren Bronchialäste ist es zur Entwicklung eines Ventilmechanismus mit zunehmender Luftretention und Lungenblähung gekommen. Als Ursache der fehlerhaften Entwicklung des peripheren Bronchialbaumes wird eine kongenitale Fehlbildung angenommen, die in einem frühzeitigen Stillstand der von der Trachea aus peripherwärts fortschreitenden Entwicklung der Bronchialwandknorpel besteht. Am Übergang des knorpelhaltigen in den knorpelfreien Abschnitt des Bronchialbaumes konnte an manchen Stellen ein unreifer Zellknorpel nachgewiesen werden. Die geschilderten Befunde entsprechen jenen, wie sie in einem Teil der im Schrifttum niedergelegten Fälle von angeborenem lobärem Lungenemphysem erhoben wurden. Das angeborene lobäre Emphysem wird als ein herdförmiges, sekundäres Emphysem, als ein Obstruktionsemphysem aufgefaßt.

Aussprache: St. Wuketich: Wenn ich Herrn Zeitlhofer recht verstanden habe, so hat er die Arterien als normal bezeichnet und dabei auf die Lungenarterienäste hingewiesen. Ich möchte nun die Frage stellen, ob die Bronchialarterien irgendwelche auffallende Befunde, wie Hypoplasie oder endangitische Veränderungen zeigten, vor allem im Hinblick darauf, daß *Heilmeyer* u. *Schmid* bei der progressiven Lungendystrophie solche Gefäßveränderungen als pathogenetisch dominierender Faktor diskutierten.

Schlußwort: J. Zeitlhofer: Pathologische Veränderungen konnten weder an den Lungengefäßen noch an den bronchialen Gefäßen nachgewiesen werden.

V. Grünberger u. F. Senker (a. G.): **Zur Frage der Indikationsstellung zur Sectio caesarea:**

Die Indikation zur Sektio wurde seit Einführung der Sulfonamide und Antibiotika sowie durch die Fortschritte der Anästhesie erweitert. Vergleich der Indikationen und Ergebnisse der I. Univ.-Frauenklinik Wien in den Jahren 1936—1940 mit 1954—1958. Die Indikation „enges Becken" von 72,8 auf 17,7%, vorwiegend durch die Rachitisprophylaxe zurückgegangen. Erweiterte Indikationen: Wehenschwäche, alte Erstgebärende besonders bei gleichzeitiger Beckenendlage, rigidem Muttermund; abnormer Kindeslage, Asphyxie des Kindes, Querlage, Nabelschnurvorfall, Herzfehler, Tbk., Rh-Inkompatibilität etc. Sektiofrequenz: von 0,96 auf 2,45% gestiegen. Mütterliche Mortalität von 6,8 auf 1,8 (gereinigt 0,6%) gefallen. Kindliche Mortalität bei der Sektio angestiegen, die Mortalität der Kinder bei allen Geburten jedoch von 4,3 auf 3,0% gefallen. Im Hinblick auf die geringe mütterliche Mortalität wird zur Herabsetzung der kindlichen Gesamtmortalität die erweiterte Indikationsstellung zur Sektio entsprechend den genannten Richtlinien empfohlen.

Aussprache: K. Kundratitz: Zu der wichtigen Mitteilung Grünbergers und Senkers will ich aus dem Ergebnis einer Statistik über Ursachen zerebraler Störungen, das an dem Krankengut der Wiener Kinderklinik gewonnen wurde, nur zwei Gruppen herausheben. Bei 752 zerebralgestörten Kindern mit den verschiedensten Krankheitserscheinungen waren 73 infolge verlängerter Geburt und nur zwei bei Sektio geschädigt. Wir fürchten bei der verlängerten Entbindung vor allem Hypoxie, Anoxie und Blutungen mit ihren Folgeerscheinungen am Zentralnervensystem. Bei dieser Invergleichstellung der verlängerten Entbindung mit der Sektio ist der große Vorteil der Sektio für die Gesunderhaltung des Kindes ohne Zweifel zu ersehen.

A. Palmrich: Die Auswirkung der erweiterten Sektionindikation auf die Senkung der kindl. Mortalität ist statistisch nicht leicht aufzuzeigen. Aufschlußreich sind einige Statistiken aus USA, wo es unter fast gleichen Bedingungen sehr konservative und sehr aktive Kliniken gibt. In den Spitälern der Medical schools in Ohio und Denver hatte man Sektiofrequenzen von 3% und 2%, am Columbian Presbyterian medical center, am John Hopkins Hospital und am Milwaukee Hospital Sektiofrequenzen von 7,8 und 9%. Die kindliche Gesamtmortalität betrug in derselben Zeit an diesen aktiven Kliniken 2,5, 2,2 und 3,5%, an den obengenannten konservativen Kliniken 5% und 5,8%. *Rockenschaub* u. *Drasche* von der Klinik *Antoine* zeigten vor kurzem, daß bei Anstieg der Operationsfrequenz auf das Doppelte — unter Verbesserung der anästhetischen Methoden — die kindliche Operationsmortalität auf 1/3 sank. Frau H. Tschokl: Ich möchte mir erlauben — ergänzend zu der Mitteilung von Grünberger — auf die Methode der Allgemeinnarkose hinzuweisen, die wir an der 1. Univ. Frauenklinik seit 6 Jahren bei der Sektio anwenden, weil sie geeignet ist, hypoxische Zustände oder Anoxie bei der Mutter und vor allem auch beim Kind zu verhindern. Die Patientin erhält ein O_2-reiches Lachgasgemisch, und es wird unter Verwendung eines kurzwirkenden Muskelrelaxans bereits im Analgesiestadium intubiert. Damit ist eine optimale Ventilationsmöglichkeit gesichert. Zweitens möche ich darauf hinweisen, daß bei Anwesenheit eines Anästhesisten die Möglichkeit einer kunstgerechten Reanimation eines Neugeborenen gegeben ist. Sie erfordert eventuell intratracheale Intubation und Absaugung und Beatmung. Über die Erfolge dieser Reanimation Neugeborener werden wir uns erlauben, gesondert zu berichten.

Schlußwort: V. Grünberger: Die statistischen Angaben von Kundratitz unterstreichen die von uns geforderte aktivere Geburtsleitung. Die von Palmrich bekanntgegebenen Zahlen aus den USA stehen im Einklang mit unseren Befunden. Die von Frau Tschokl genannte richtige Anästhesie ist zur Herabsetzung der mütterlichen und kindlichen Mortalität notwendig. Es wird noch hervorgehoben, daß es im Hinblick auf die geringe mütterliche Mortalität angezeigt scheint, auch den Laien in der Richtung aufzuklären, daß der „Kaiserschnitt" keinesfalls ein Todesurteil für die Mutter bedeutet.

G. Poppov (Sofia, a. G.): **Magenkrebs, totale Gastrektomie und Ersatzmagen.**

Die kausale Behandlung des Magenkrebses kann nur eine chirurgische sein. Die Strahlenbehandlung ist wegen der Schädigung des retikulo-endothelialen Systems in der Leber und in der Milz, die in unmittelbarer Nähe des Magens liegen, abzulehnen. In den letzten 3—4 Jahren haben wir das Zytostatikum E 39 solubile von der Firma Bayer an 20 Kranken mit verschiedener Lokalisation des Tumors ausprobiert. Trotz teilweiser Schädigung des blutbildenden

Systems wurde bei einigen von diesen Kranken eine Verlängerung des Lebens von $^3/_4$ bis 16 Monaten festgestellt. Es wird erwogen, die zytostatische Behandlung mit der chirurgischen zu kombinieren, denn nur die subtotale Magenresektion bzw. die totale Gastrektomie geben einige Aussicht auf Dauerheilung. Zur Zeit findet die subtotale Magenresektion die häufigste Anwendung. Die wichtigste Voraussetzung aber für die Wahrung der „Radikalität" bei einer totalen Magenresektion ist, daß die Resektionslinie an der kleinen Kurvatur in einem Abstand von 5—7 cm vom oralen Tumorrand beginnen soll, in Wirklichkeit aber, nach Angaben aus dem Schrifttum sowie nach von uns durchgeführten histopathologischen Untersuchungen, finden sich Tumorstellen fast überall in den Lymphspalten der Submukosa entlang der kleinen Kurvatur, daher sind auch die Dauerresultate nach subtotaler Magenresektion nicht befriedigend. Demgegenüber bietet die totale Gastrektomie bessere Aussichten auf Dauerheilung und erhöht den Prozentsatz der Operabilität. Der Nachteil der totalen Gastrektomie besteht in der noch immer hohen Operationsmortalität sowie in den schweren p.o. Stoffwechselstörungen. Die primäre operative Mortalität ist vorwiegend auf Unsicherheit der Anastomose zwischen Ösophagus und Darm und darauffolgende Peritonitis (5—8 Tage) zurückzuführen. Die Stoffwechselstörungen sind auf das Fehlen des Magens und die Ausschaltung des Zwölffingerdarms zurückzuführen. Die Bildung eines Ersatzmagens durch Anlegen von zwei *Braun*schen Anastomosen an einer Dünndarmschlinge, während der Zwölffingerdarm ausgeschaltet bleibt *(F. Mandl, Eristawi)*, bringt nur eine teilweise Besserung der Stoffwechselstörungen. Andererseits führt die Interposition von Dünndarm *(Tomado, Diazek)* oder von Dickdarm *(M. Leh, L. Manteufel)* zwischen Ösophagus und Duodenum zu Beschwerden infolge Überfüllung und Überdehnung des Zwölffingerdarmes. Seit 1950 verwenden wir eine eigene Operationstechnik: Es wird ein Ersatzmagen aus einer gedoppelten Dünndarmschlinge eingeschaltet. Infolge der 2. peristaltischen Phase, die in entgegengesetzter Richtung verläuft, kann die Nahrung bis auf 4 Stunden in diesem Ersatzmagen behalten werden. Außerdem wird, da die Nahrung durch den Zwölffingerdarm wandert, die Durchmischung derselben mit den Gallen- und Pankreassäften besser ermöglicht. Die wichtigsten Vorteile eines solchen Ersatzmagens sind: 1. Größere Sicherheit der Anastomose zwischen Ösophagus und Ersatzmagen. 2. Keine nennenswerten Stoffwechselstörungen in der p.o. Periode. 3. Es wird ermöglicht, die Indikation für die totale Gastrektomie zu erweitern.

Aussprache: P. Kyrle: Wir haben uns im letzten Jahr auch mit der Ersatzmagenbildung nach der Totalresektion beschäftigt, und zwar mit der Methode nach *Seo-Longmire*, bei der eine Dünndarmschlinge zwischengeschaltet wird. Sie wird von einigen Chirurgen, wie *Gütgemann, Holder, Holie, Kuntzen* usw. günstig beurteilt. Vorteile der Methode sind folgende: Es kommt zu einer besseren Fett-, Eiweiß- und Kohlehydratresoption, da der Nahrungsdurchtritt durch das Reservoir des Ersatzmagens verlangsamt und die Nahrung dadurch besser ausgenützt wird. Durch die normale Duodenalpassage wird die Nahrung mit Verdauungssäften gut durchmischt. Nur selten entstehen agastrische Anämien, Refluxösophagitiden oder ein postzenales Syndrom. Narbenstrikturen an der Ösophagojejunostomie sind weniger häufig als bei den anderen Methoden, und die Anastomosennähte können zumeist spannungslos angelegt werden. Nachteile der Methode sind: Größe des Eingriffes, mit 3 Anastomosen. Ferner, daß eine subtile Technik bei Anlegung der Anastomosen und operativen Darstellung der zwischenzuschaltenden Schlinge notwendig ist und daß der Eingriff eine schwere Belastung während der ersten postoperativen Tage bedeutet. Die Erholung setzt langsamer ein als bei der gewöhnlichen Ösophagojejunostomie. Der Eingriff sollte nur bei jüngeren Kranken in noch gutem Allgemeinzustand ausgeführt werden.

H. Helmer: Unter 1429 Fällen von Magen-Ca. an der II. Chir. Klinik haben wir eine Resektionsquote von 43,5%. — Unter den Resektionen mehr als 100 totale Gastrektomien und Ösophagojejunostomien mit großer *Braun*scher Anastomose. Die Mortalität sank von 30% anfänglich auf 16%. Wenn möglich, soll ein Teil des Magens erhalten bleiben und subtotale oder Kardiaresektion durchgeführt werden. Die funktionellen Ergebnisse sind viel besser.

R. Oppolzer: Ob rein abdominell oder abdomino-thorakal operiert werden soll? Die meisten Autoren bevorzugen, so wie auch wir, das rein abdominelle Vorgehen, das fast immer möglich ist und nur bei Kardiakarzinomen, die hoch in den Ösophagus vordringen, wird abdomino-thorakal operiert. Ich glaube, daß man bei Ca. ventriculi nicht prinzipiell eine Totalresektion machen soll; die subtotale Resektion gibt auf längere Sicht bessere Resultate. Man soll aber selbstverständlich makroskopisch radikal operieren. Gewiß gibt es Fälle, wo der Resektionsschnitt ganz nahe am Karzinom durchgeht, oder Karzinomzellen dort nachweisbar sind. Man kann manchmal staunen, daß in solchen Fällen das Lokalrezidiv oft jahrelang ausbleibt. Eine Statistik von *Warren* zeigt, daß nach 122 subtotalen Karzinomresektionen in 19,6% Stumpfrezidive auftraten. Es wäre wünschenswert, solche Untersuchungen auch bei uns durchzuführen. Die Dünndarmzwischenschaltung nach *Longmire* u. *Seo* bietet keine besonderen Schwierigkeiten, worüber ich an dieser Stelle bereits in diesem Jahr berichtet habe.

W. Denk: Die Frage, ob partielle oder totale Gastrektomie beim Magenkarzinom, ist in dem Sinn zu beantworten, daß als Methode der Wahl die partielle und nur bei spezieller Indikation die totale Gastrektomie angezeigt ist, die in der Regel auch nicht radikal ist, indem fast immer Karzinomzellen zurückbleiben, mit denen der Organismus gelegentlich selbst fertig wird. Eine Kombination der Resektion mit postoperativer Chemotherapie wird seit Jahren angewendet. Der Erfolg wird sich erst in ein oder zwei Jahren beurteilen lassen.

G. Hienert: An der I. Chir. Klinik haben wir bei 150 totalen Gastrektomien einen Ersatzmagen durch eine lange, bis zum Mesokolonschlitz reichende Anastomose geschaffen. In den letzten fünf Jahren stehen 50 totalen Gastrektomien 50 subtotale gegenüber, wobei wir in der Mehrzahl der Fälle auch noch die $^2/_3$-Resektion ausführen.

H. Kunz: Die Frage der Verbesserung der Prognose des Magenkarzinoms ist vor allem ein diagnostisches Problem. Kommen mehr Frühfälle zur Operation, dann werden wir häufiger eine subtotale Resektion ausführen können und seltener eine Totalexstirpation durchführen müssen. Wenn wir uns bisher noch nicht zur Bildung eines Ersatzmagens entschlossen haben — die von Poppov vorgeschlagene Methode verdient zweifellos Beachtung —, dann hatte dies seinen Grund darin, daß wir den Eindruck haben, daß nach der Ösophagojejunostomie bei grundsätzlicher exakter interner Nachbehandlung Resorptionsstörungen doch weitgehend zu vermeiden sind.

G. Salzer: *Denk* hat die absolute Indikation zur totalen Gastrektomie klar umrissen. Die relative Indikation zur totalen Gastrektomie ist meines Erachtens nur bei ausgesprochen infiltrierenden, szirrhösen Krebsen berechtigt.

H. Partilla: Die relative Indikation ist nur dann berechtigt, wenn man sicher im Gesunden resezieren kann. Auf die schlechten Erfolge der zytostatischen Behandlung wird hingewiesen.

F. Heinzmann: Nicht die Frage total oder tubtotal ist allein entscheidend, sondern die genaue Beachtung der lokalen Drüsenstationen. Beim Karzinom des mittleren und oberen Drittels Ausräumung der zöliakalen Gruppe, beim Karzinom des Antrums die exakte Freilegung und Entfernung der Drüsen um die Art. gastroepiploica dextra. Bei der Dünndarmzwischenschaltung fürchten wir, daß durch die Retraktion des Ösophagus der Gekrösekeil der Dünndarmschlinge in den Zwerchfellschlitz gezogen wird und es dadurch zur Anastomosendehiszenz durch Kompression der ernährenden Gefäße kommt.

Schlußwort: G. Poppov: Ich danke den Herren, die das Wort ergriffen haben. Sie haben wertvolle Ergänzungen zu meinem Vortrag gegeben. Zu den Bemerkungen von Helmer und Hienerth bezüglich der größeren Zahl von Anastomosen beim Ersatzmagen möchte ich erwidern, daß es sich um eine Arbeit handelt von wenigen Minuten, die kaum in die Waagschale fällt, wenn es sich darum handelt, dem Kranken bessere Ernährungsmöglichkeiten zu sichern. Der Vorschlag von Salzer, die totale Gastrektomie vor allem beim infiltrierenden Karzinom anzuwenden, ist unbedingt zu akzeptieren.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Schweigepflicht auch für den Werksarzt

In der Münch. med. Wschr. (1959), 52, S. 2419 ist unter der Überschrift „Werksarzt unterliegt keiner Schweigepflicht" der wesentliche Inhalt eines bereits am 5. 2. 1958 ergangenen Beschlusses des OLG. Braunschweig (Ws 101/57) — NdsRpfl. 1958 S. 95) kritiklos wiedergegeben worden. Danach konnte die Auffassung entstehen, dies sei eine allgemeine und gültige Rechtsauffassung.

Tatsächlich ist aber der Beschluß des OLG. Braunschweig bisher mit Recht überwiegend abgelehnt worden (vgl. u. a. *Koch*, „Werksärztlicher Dienst und ärztliche Schweigepflicht" ÄM. 1959, S. 414; *Rosenberger*, ÄM. 1959, S. 641; *Bösche-Heß* in Deutscher Ärztekalender 1960 (Verlag Urban & Schwarzenberg), S. 624; G. *Schulz*, „Zur Schweigepflicht des Werksarztes", Med. Klin., 1959, S. 1885). Denn es ist unrichtig und „contra legem" (*Koch* a. a. O.), anzunehmen, der Arbeitnehmer wisse, daß der Werksarzt offenbaren müsse. Auch für den Werksarzt gilt § 300 StGB. und zudem Ziffer 8 der „Richtlinien für die werksärztliche Tätigkeit", die für den Werksarzt das Arztgeheimnis ausdrücklich festlegen.

Danach ist grundsätzlich festzustellen: es gibt nur e i n e ärztliche Schweigepflicht, der der Werksarzt genauso unterliegt wie jeder andere Arzt.

Dr. jur. *Georg Schulz*, Hannover-Kleefeld, Wallmodenstr. 62

Tagesgeschichtliche Notizen

400 erfolgreich behandelte „blaue Kinder" versammelte an Weihnachten 1959 der Thorax-Chirurg Prof. *Santy* (Lyon) zu einer Weihnachtsfeier im Kreise seiner Mitarbeiter. Alle diese Patienten waren in den letzten 10 Jahren im „Centre d'Études cardio-vasculaires de Lyon" operiert worden.

— Das Pubertätsalter der westlichen Völker ist seit 100 Jahren in ständiger Vorverlegung begriffen; nach einer norwegischen Statistik lag 1850 der Pubertätsbeginn der Mädchen bei 17. J., jetzt bei 13³/₄. Man führt dies sowohl auf eine Erwärmung des Klimas als auch auf veränderte Ernährung und psychologische Faktoren zurück. (Gleiche Beobachtungen wurden auch in Belgien, England und USA gemacht.)

— 60 000 Fürsorgezöglinge zählt man zur Zeit in der Bundesrepublik. Wie auf dem allgemeinen Fürsorgeerziehungstag in Köln hierzu berichtet wurde, ist der Anteil der Mädchen an der Gesamtzahl der Fürsorgezöglinge in den letzten Jahren von 40% auf 46% gestiegen. Die Jungen werden überwiegend wegen Eigentumsdelikten und die Mädchen vorwiegend wegen sexueller Verwahrlosung in Fürsorgeerziehung gebracht.

— Namhafte Ärzte aus allen Teilen Bayerns gründeten soeben in München die „Kampfgemeinschaft der bayerischen Ärzte". Die Ärzte lehnen wesentliche Teile des Regierungsentwurfes zur Neuordnung der sozialen Krankenversicherung ab. Die Ärzte setzen sich ein für eine gegliederte soziale Krankenversicherung in echter Selbstverwaltung und für die Erhaltung der Freiheit des ärztlichen Handelns.

— Rundfunk: NDR, MW, 11. 2. 1960, 7.45: Vorbeugen und Heilen. Aus der Arbeit der Weltgesundheitsorganisation. Österreichischer Rundfunk: Fernsehen, 10. 2. 1960, 19.30: Helfer der Menschheit. 1. Programm, 9. 2. 1960, 8.45: Der Hausarzt: Leberleiden. Es spricht Med.-Rat Dr. F. Halla. 22.25: Das Salzburger Nachtstudio. Die Flüchtlingsfrage als Weltproblem. Wozu Weltflüchtlingsjahr? Es spricht Dr. H. Coursier, Internationales Rotes Kreuz, Genf, 3. Programm, 12. 2. 1960, 18.40: Behandlungsmethoden der modernen Medizin (6). Doz. Dr. F. Kaindl spricht über den Herzinfarkt.

— Die Frühjahrstagung der Bayerischen Röntgenvereinigung findet am 12. und 13. März 1960 in Erlangen statt. Hauptthemen: 1. Gegenwärtiger Stand der Strahlengenetik. Pharmakogenetik. 2. Praktische Fragen der Röntgenphotographie. 3. Gegenwärtiger Stand der röntgenologischen Thoraxdiagnostik. 4. Strahlenschäden, ihre Vermeidung und Behandlung sowie aus ihnen sich ergebende Rechtsfragen. 5. Praktische Fragen der Strahlentherapie.

— Kurse in Wirbelsäulenmanipulation der Ärztlichen Forschungs- u. Arbeitsgemeinschaft für Chiropraktik (FAC). 1. Diagnostik- u. Einführungskurse für manuelle Therapie: D-Kurs 14. bis 19. März, Bad Pyrmont, im Rahmen der Frühjahrstagung des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren. D-Kurs: 26. bis 29. Mai u. 12. bis 17. Sept. in Freudenstadt/Schwarzw. im Rahmen der Herbsttagung des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren. 2. Fortbildungskurse der FAC in manueller Wirbelsäulentherapie: A-Kurs 1. Gruppe: 15. bis 20. Febr. in Bad Hamm/Westf.; A-Kurs 2. Gruppe: 22. bis 27. Febr. in Bad Hamm/Westf.; B-Kurs 1. Gruppe: 29. Febr. bis 5. März in Bad Hamm/Westf.; B-Kurs 2. Gruppe: 7. bis 12. März: in Bad Hamm/Westf.; A-Kurs 1. Gruppe: 22. bis 27. Aug. in Bad Hamm/Westf.; A-Kurs 2. Gruppe: 29. Aug. bis 3. Sept. in Bad Hamm/Westf.; B-Kurs 1. Gruppe: 5. bis 10. Sept. in Bad Hamm/Westf.; B-Kurs 2. Gruppe: 12. bis 17. Sept. in Bad Hamm/Westf. 3. Abschlußkurs: C-Kurs: 7. bis 12. Nov. in Bad Hamm/Westf. 4. Weitere Ausbildungskurse: Osteopathie-I-Kurs: 8. bis 13. Febr. in Bad Hamm/Westf.; Osteopathie-I-Kurs: 14. bis 19. März in Bad Hamm/Westf.; Osteopathie-II-Kurs: 21. bis 26. März in Bad Hamm/Westf. Die Kurse sind didaktisch aufeinander aufgebaut in der Reihenfolge: D-, A-, B- und C-Kurs mit Abschlußkolloquium. Danach weitere Ausbildung der Mitglieder der FAC in O- und E-Kursen. Auskunft und Anmeldung: Dr. Gutmann, Hamm/Westf., Markt 1.

Geburtstag: 80.: Der apl. Prof. für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Dr. med. Harry Marcus, am 3. Februar 1960.

— Die Karl-Franzens-Universität in Graz verlieh ihre Ehrenmedaille dem Vorstandsmitglied und Leiter der Forschung der Farbwerke Hoechst A. G. in Frankfurt (Main), Prof. Dr. Dr. rer. nat. h. c. Dr. med. h. c. Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart, Hon.-Prof. der Mainzer Universität, anläßlich seines 65. Geburtstages.

Hochschulnachrichten: Freiburg i. Br.: Dr. med. Dr. phil. Herbert Göpfert, Abteilungsvorsteher des Balneologischen Instituts hat von der Niederländischen Universität Nimwegen einen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Physiologie erhalten. — Dem wissenschaftlichen Assistenten Dr. med. Robert Hemmer an der Neurochirurgischen Universitätsklinik wurde die Lehrbefugnis für Neurochirurgie erteilt.

Hamburg: Der Priv.-Dozent Dr. med. Friedrich Gauwerky hat einen Ruf auf den ao. Lehrstuhl für Strahlentherapie an der Universität Frankfurt/M. erhalten.

München: Der Bayerische Verdienstorden wurde verliehen: Dem Ordinarius für Orthopädie, Prof. Dr. Max Lange (Direktor der Orthopäd. Klinik München-Harlaching und der orthopäd. Poliklinik) und dem em. Ordinarius für Hygiene und Bakteriologie Geheimrat Prof. Dr. Karl Kisskalt.

Todesfälle: Der em. o. Prof. für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde an der Univ. Gießen, Dr. med. vet. Richard Standfuß, langjähriger Mitarbeiter dieser Wochenschrift als Referent über Tiermedizin, starb am 11. Januar 1960 im 78. Lebensjahr. — Prof. Dr. med. et phil. Martin Müller, em. ao. Prof. für Geschichte der Medizin an der Universität München, starb am 12. Januar 1960.

Beilage: Bildtafeln für Praxis und Fortbildung: Dr. L. Hauner und Prof. Dr. F. Lichtenauer, Hamburg: Lungenatelektasen I.

Beilagen: **Dr. R. Reiss**, Berlin. — **Dr. Karl Thomae GmbH.**, Biberach. — **Bastian-Werk**, München-Pasing. — **Dr. Mann**, Berlin. — **J. R. Geigy AG**, Basel.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für Österreich: Halbjährlich **S. 92.—** einschließlich Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.